

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Radiología y Medicina Física
(Radiología)



TESIS DOCTORAL

**Respuesta postneoadyuvancia en cáncer de recto: correlaciones entre
patología molecular (VGFR, EGFR) e imagen molecular (PET-TAC)**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Dolores de la Mata Moya

Directores

Felipe Ángel Calvo Manuel
Juan Antonio Díaz González
Emilo Álvarez González

Madrid, 2014



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE MEDICINA DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y
MEDICINA FÍSICA**

PROGRAMA DE CIENCIAS RADIOLÓGICAS

**RESPUESTA POSTNEOADYUVANCIA EN
CANCER DE RECTO:
CORRELACIONES ENTRE
PATOLOGIA MOLECULAR
(VEGFR, EGFR)
E IMAGEN MOLECULAR
(PET-TAC)**

TESIS PRESENTADA POR EL DOCTORANDO

MARIA DOLORES DE LA MATA MOYA

PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

DIRECTORES:

Profesor Dr. Felipe Ángel Calvo Manuel

Profesor Dr. Juan Antonio Díaz González

Profesor Dr. Emilio Álvarez González

©María Dolores de la Mata Moya, 2014

A todos los que me apoyaron con sus
consejos, ánimos y su tiempo.

A mi familia por su inspiración para luchar
por nuestros objetivos hasta el final.

A Javier, Julia y Sergio, que con su amor incondicional,
fue más fácil creer que podía.

PRÓLOGO

El estudio de la respuesta al tratamiento neoadyuvante en cáncer de recto es un área de gran interés en el campo de la oncología, dada la alta incidencia del carcinoma colorrectal, especialmente en los países desarrollados donde es la segunda neoplasia más frecuente. Esta tesis doctoral aborda el tema desde una perspectiva altamente multidisciplinar que amplía extraordinariamente el ámbito de interés del mismo, ya que, por una parte combina el estudio de la respuesta al manejo terapéutico desde distintas especialidades médicas y quirúrgicas del cáncer de recto localmente avanzado (CRLA): Cirugía y terapia adyuvante con quimio y radioterapia, incluyendo esta última procedimientos de Radioterapia Intraoperatoria (RIO); y por otra parte, aborda la correlación entre la imagen metabólica, obtenida mediante tecnología PET/TAC y la patología molecular, VEGFR, EGFR.

Para destacar el carácter multidisciplinar de este estudio, procede señalar que se ven implicados de modo directo de siete servicios y especialidades médico- quirúrgicas con compromiso científico-asistencial:

Oncología Radioterápica

Oncología Médica

Cirugía General y del Aparato Digestivo

Anestesia y Reanimación

Radiología e Imagen Médica

Medicina Nuclear

Anatomía Patológica

La metodología utilizada y el planteamiento innovador del estudio trascienden el cáncer de recto pudiendo ser trasladable a otro tipo de neoplasias, abriendo interesantes nuevas posibilidades de investigación. En cuanto a las conclusiones me interesa destacar la relacionada con la capacidad de la imagen metabólica, obtenida mediante PET/TAC para aportar precisión al diagnóstico y a la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante en CRLA, precisamente por su carácter ilustrativo del fructífero resultado al que puede conducir la sinergia multidisciplinar establecida en este trabajo.

La doctoranda, María Dolores de la Mata Moya, reúne en su persona las características adecuadas para afrontar eficazmente un trabajo innovador de estas características, porque siempre ha sabido combinar, de un modo muy equilibrado, su vocación clínica, su dedicación al paciente y a sus necesidades asistenciales; con una alta inquietud científica e innovadora, que le ha llevado a estudiar e investigar los distintos fundamentos y aspectos que soportan esta actividad clínica, ampliando así su campo de conocimientos e interés profesional a otras especialidades y enfoques asistenciales. De esta manera, ha sabido generar colaboración y sinergia entre profesionales y actividades muy diferentes. Aspecto en el que también sus cualidades personales de entusiasmo, flexibilidad, versatilidad, capacidad de trabajo y de organización han sido especialmente útiles.

Se licenció en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid. Su formación como especialista en Oncología Radioterápica la realizó en el Hospital Universitario Gregorio

Marañón de Madrid (HGUGM) entre los años 1999-2003, centro con gran actividad y experiencia en Oncología y acreditado como referencia en diferentes aspectos. En concreto en el tratamiento de neoplasias digestivas. En el HGUGM nos conocimos y tuve la satisfacción de contribuir a su formación como especialista, precisamente en el tratamiento de este tipo de neoplasias. Desde entonces se ha generado entre ambas una estrecha relación personal y profesional. Lola ha trabajado posteriormente en ámbitos profesionales muy diversos, como la Clínica de la luz o el MD Anderson de Madrid, o actualmente en el Hospital ABC - Methodist de la Ciudad de México.

Esta tesis doctoral refleja su sólida formación, su dilatada experiencia clínica y su continua inquietud innovadora e investigadora, aplicada a todo lo relacionado con dicha actividad clínica.

Madrid Abril del 2014.

MARINA GÓMEZ ESPÍ

Especialista en Oncología Radioterápica

H.G.U. Gregorio Marañón, Madrid

AGRADECIMIENTOS

Después de un largo camino para llegar a este texto creo que es el momento de agradecer a todos los que me han acompañado en este largo camino.

Una idea que empezó durante mi estancia en MD Anderson Houston pudo ver la luz con el estímulo del Profesor Felipe A. Calvo, quién me acompañó en todo este proceso desde conseguir una beca hasta la última revisión de este documento. Ha sido un privilegio contar con su apoyo y criterio científico en este trabajo. Además de ser un referente en la radioterapia española y mundial, una dedicación a su trabajo diario y el entusiasmo por la ciencia le han convertido en mi guía en este camino.

Al Profesor Juan Antonio Díaz que mantuvo el rigor científico y la constancia necesaria para finalizar un trabajo de años de evolución.

Una mención especial a todo el equipo de Radioterapia y a todo el equipo multidisciplinario del Hospital Gregorio Marañón implicados en el tratamiento de excelencia del cáncer de recto, porque sin cada eslabón de la cadena no se llegaría al final del camino con éxito. Una mención especial a mi maestra la Dra. Marina Gómez Espí, cuya dedicación y meticulosidad en el tratamiento de los pacientes ha permitido recabar muchos de los datos aquí analizados.

Quiero agradecer al Dr. Oscar Arrieta con el que compartí horas y emociones con el análisis de resultados con el único interés de la ciencia. Es un lujo contar con expertos en bioestadística y oncología para este trabajo.

También hay que agradecer al a Fundación de la Mutua Madrileña por su apoyo económico, que mediante una beca que permitió realizar estos estudios novedosos.

A la Universidad Complutense de Madrid, en especial a la secretaria del departamento de Física Médica, Mercedes, que con todo el cariño y profesionalidad me ayudó de forma eficaz y precisa con todo el procedimiento para llegar hasta aquí.

A todos los compañeros de profesión, que durante estos años han reconocido el interés de esta investigación. A los profanos en la materia, que siempre me han apoyado y animado en momentos difíciles para que esta tesis viera la luz.

Muchas gracias a todos los que han participado en el estudio, sin la paciencia y ciencia de nuestros pacientes no estaríamos aquí hoy, ni tendríamos la oportunidad de beneficiar a los futuros pacientes.

Aquí queda su huella y mi agradecimiento infinito a todos los nombrados y a los que llevo en mi corazón.

INFORMES DIRECTORES DE TESIS



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Dña. Dolores de la Mata Moya
Título de la Tesis	RESPUESTA POSTNEOADYUVANCIA EN CÁNCER DE RECTO: CORRELACIONES ENTRE PATOLOGÍA MOLECULAR (VEGFR, EGFR) E IMAGEN MOLECULAR (PET-TAC)
Facultad o Centro	Medicina, Universidad Complutense de Madrid

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Felipe A. Calvo Manuel
Centro al que pertenece y dirección	Hospital General Universitario Gregorio Marañón Dr. Esquerdo 46 28007 Madrid
D.N.I./Pasaporte	00661639K
e-mail	fcalvo.hgugm@salud.madrid.org

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	x			
Definición Objetivos	x			
Metodología	x			
Relevancia Resultados	x			
Discusión / Conclusiones	x			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

La dirección de este proyecto de tesis doctoral ha permitido dar un salto traslacional en la evaluación de la respuesta a radioquimioterapia neoadyuvante en el modelo cáncer de recto localmente avanzado en el que nuestro grupo de investigación ha publicado numerosas aportaciones de innovación asistencial. La financiación competitiva lograda para su desarrollo impulsó un modelo prospectivo y de complejidad tecnológica (PET-TAC) y molecular (inmuno-histoquímica). Los datos generados avanzan en el paradigma de la heterogeneidad bio-molecular del cáncer de recto y sientan las bases para una medicina predictiva evaluando exhaustivamente expresión e imagen molecular original y en la respuesta post-inducción, así como la potencialidad de incorporar fármacos dirigidos a dianas biológicas basados en su expresión y comportamiento post-neoadyuvante.

Fdo.:

F. A. Calvo

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	MARIA DOLORES DE LA MATA MOYA
Título de la Tesis	RESPUESTA POSTNEOADYUVANCIA EN CANCER DE RECTO: CORRELACIONES ENTRE PATOLOGIA MOLECULAR (VEGFR, EGFR) E IMAGEN MOLECULAR (PET-TAC)
Facultad o Centro	Medicina

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Juan Antonio Díaz González
Centro al que pertenece y dirección	Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Dirección: Universidad de Navarra Rectorado. Edificio Central Campus Universitario. 31009 Pamplona
D.N.I./Pasaporte	07238325H
e-mail	jadiaz@unav.es

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad		X		
Definición Objetivos		X		
Metodología		X		
Relevancia Resultados			X	
Discusión / Conclusiones		X		

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

El trabajo de investigación realizado es original porque integra datos de respuesta tumoral de distinta naturaleza: morfológicos, moleculares y metabólicos. Esta aproximación es coherente y más acorde con la naturaleza del cáncer, que implica todas esas facetas. Al mismo tiempo, este tipo de análisis complica la metodología e interpretación de los resultados. En este sentido, la labor de la doctoranda tiene el mérito añadido de afrontar esas dificultades. Parte de una hipótesis realista, desarrolla un análisis de datos exhaustivo, y hace un esfuerzo por ordenarlos e interpretarlos de una forma coherente. El valor del trabajo es precisamente éste, y no tanto el de unos resultados rotundos y definitivos.

Pamplona, a 17 de marzo de 2014
Fdo.: Juan Antonio Díaz González

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Dña. Dolores de la Mata Moya
Título de la Tesis	RESPUESTA POSTNEOADYUVANCIA EN CÁNCER DE RECTO: CORRELACIONES ENTRE PATOLOGÍA MOLECULAR (VEGFR, EGFR) E IMAGEN MOLECULAR (PET-TAC)
Facultad o Centro	Medicina, Universidad Complutense de Madrid

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Emilio Álvarez Fernández
Centro al que pertenece y dirección	Hospital General Universitario Gregorio Marañón Dr. Esquerdo 46 28007 Madrid
D.N.I./Pasaporte	50392748 R
e-mail	ealvarez.hgugm@salud.madrid.org

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	x			
Definición Objetivos	x			
Metodología	x			
Relevancia Resultados		x		
Discusión / Conclusiones	x			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

En mi calidad de Director del trabajo mi contribución fue la evaluación de los datos patológicos y moleculares y su categorización en las escalas de agrupamiento de tipo de respuesta. El diseño de la tesis tiene una originalidad singular al haber planteado prospectivamente la recogida de datos y seleccionado expresión de moléculas con alternativas terapéuticas farmacológicas. El modelo neoadyuvante en cáncer de recto ha sido un área activa de investigación clínica consolidada en el Hospital Gregorio Marañón desde hace 20 años y los datos evaluados/publicados contienen componentes de originalidad en innovación asistencial (evaluación del PET en estadificación y re-estadificación; sobreimpresión con radioterapia intraoperatoria pélvica; incorporación del Oxaliplatino al tratamiento sistémico que han sido motivo de tesis doctoral anteriores) que se complementan con la contribución sobre respuesta molecular elaborada en la presente memoria de tesis doctoral.

Fdo.:

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE MEDICINA DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y
MEDICINA FÍSICA**

PROGRAMA DE CIENCIAS RADIOLÓGICAS

ENGLISH SUMMARY

**POSTNEOADJUVANT RESPONSE IN
RECTAL CANCER: MOLECULAR
PATHOLOGY (VEGFR/EGFR) AND
MOLECULAR IMAGING (FDG-PET/CT)**

THESIS PRESENTED BY

MARIA DOLORES DE LA MATA MOYA

THESIS DIRECTORS:

Professor Dr. Felipe Ángel Calvo Manuel

Professor Dr. Juan Antonio Díaz González

Professor Dr. Emilio Álvarez González

1. INTRODUCTION:

1.1 Generalities

Rectal cancer is the second neoplasm in developed countries. In Spain is the second most frequent neoplasm after breast cancer in women and the third place in men. It is most frequent in men than women and the age is a predictive factor to develop it.

One third of colorectal tumors (CRC) are rectal cancer and it is responsible of 10% CRC dies. Past medical history of polyposis is related with higher risk of CRC.

1.2 Anatomy of the rectum is typically divided in three segments (Houston valves) from anal verge up to 15 cm. where sigma starts: lower third (3-5 cm.), medium third (6-10cm.) and upper third (11-15cm.). Lymphatic drainage goes upper hemorrhoidal veins to lower mesenteric vein (figure 1.1), medium and lower third drainage to perirectal vessels and then to internal iliac nodes. The anal verge and distal rectum drainage go to pudendal plexus and superficial inguinal nodes.

1.3 The diagnosis includes: physical examination, rectal examination and rectosigmoidoscopy with biopsy confirming tumor. Staging changes prognosis of patients with TNM AJCC 6th edition classification (table 1.1). Diagnosis tools and accurate of different techniques: toraco-abdominal CT with 73% sensitivity for T and 66% sensitivity for node affection, endorectal

ultrasonography (ERUS) with 84%-T and 73%- nodes or rectal MRI 82%- T and 74%- nodes.

Inclusion FDG-PET/CT increased specificity of node affection up to 96% with changes in treatment decision over 17%.

In locally advanced rectal cancer (LARC) we need to consider the reevaluation procedure prior to surgery, in this situation CT or ERUS is recommended.

1.4 Treatment of LARC

Management LARC have changed in the last 30 years trying to decreased the high incidence of pelvic recurrence (20-50%) [1, 2]. The addition of preoperative or postoperative [3-5] chemoradiation to surgery has improved OS and locoregional control, with absolute benefit of 10% [6-9] and 30% (8% vs. 13%) [10]; when it is used preoperatively the acute toxicity decreases and sphincter preservation improves [7-9, 11, 12]. Since latest 90's preoperative chemoradiation with TME [13-17] is the standard of treatment in LARC with objective benefit in locoregional control around 5-15% (2.4% vs. 8%) [12, 15] and marginal benefit in OS; another parameters such as dowstaging or downsizing are indirect markers for sphincter preservation and radiochemoresistant tumors's identification.

Chemosensibilization concurrent with radiotherapy is mainly based on fluoropirimidins: continuos infusion 5-FU is better than bolus 5-FU [6], and oral based 5-FU such as Tegafur, UFT or Capecitabine have shown similar results with advantage on administration and better toxicity profile [18-20]. When another

chemotherapy agent is added as Oxaliplatin trials phases I/II shows increasing in complete pathological response (pCR) around 20-30% [21-24]. New biomarkers are also being evaluated with preliminary results confirming higher pCR.

Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost approach (10-12.5-15Gy) has been evaluated under trials over presacrum area, where majority of local recurrence occurred, with benefit in local control in this area (95.4% vs. 84%) [25-27].

1.5 Complete pathologic response (pCR)

Our research will use pathologic response as a reference of innovative non-invasive tools for evaluation treatment response.

When preoperative treatment is used, the specimen needs to be analyzed not only in tumor cells also considering changes related to previous treatment. Several parameters are used:

- Complete pathologic response (pCR): no residual tumor cells, maximum response.
- Microscopic residual tumor (pTmic): tumor cell nests surrounded by fibrotic tissue in relationship with neoadjuvant treatment response.
- Macroscopic residual tumor (pTmac): macroscopic tumor visible and slightly response changes.
- Downstaging: lower T and/or N stage when comparing with clinical stage.
- Downsizing: reduction original size tumor on maximum dimension (PET-CT, CT, ERUS, MRI).

- Tumor regression grades scales (TRG): combined evaluation between residual tumor cells and fibrotic response to neoadjuvant treatment. (Table 1.2) [28, 29]. We have used Rödel TRG score. (Table 1.3)

Pathologic response is considered a good prognostic factor. Around 6-15% pCR is achieved on combined treatment. It increases around 15-40% [29-32] when a second ChT agent or target markers are incorporated [24, 33-36].

1.6 18-FDG-PET/CT

18-FDG-PET/CT is a morfo-biometabolic imaging diagnosis technique where all body is analyzed at time. PET-CT value in LARC staging is acceptable: sensibility (43-67%) and specificity (93%) [37-40]. patients Metastatic disease at diagnosis is detected around 11% [41-44]. The evaluation of locoregional recurrences is better with PET-CT, sensibility (83-92%) and specificity (93-100%).

Comparing PET/CT with ERUS/MRI/CT similar results can be achieved [45-48]. The criticism would be the low spatial resolution (3.5-7mm) and false positives related to radiotherapy treatment [49].

This technique's value has being evaluated on neoadjuvant response to LARC by several groups. There isn't a consensus about parameters or cut-off points: response index (RI=43-66-70%) [49-55], absolute SUVmax. difference (SUVmax.dif. >4-6) [37, 51], SUVmax. Restaging (SUV2max.<2-5) [50, 56]. They are correlated to different pathologic response parameters,

previously reviewed. (table 1.4) The optimal time recommended for response evaluation would be around 6-8 weeks.

Only two groups [50, 57] have published results related to survival. The absence of response observed in PET/CT is related to bad prognosis and worse DFS, 81% vs. 61% with or without response, respectively.

1.7 Pathological molecular expression in LARC: VEGFR, EGFR.

In the latest years, several molecular markers overexpression have been related to colorectal cancer (CRC), such as: VEGFR, EGFR, p53, bcl-2, ki67, k-ras [58-61] (table 1.5). Biomarker drugs blocking those pathways (VEGFR or EGFR) have proven their effectiveness in metastatic CRC.

One study analyzed relationship between VEGFR & EGFR and pathologic response: VEGFR(-) and EGFR(+) are associated with better pCR [62].

1.7.1. VEGFR

Vasculoendothelial growth factor receptor is related to angiogenesis, invasion and growth in CRC [63]. Measurement of VEGF or VEGFR expression levels could be related to target treatment response or toxicity profiles [64].

VEGFR overexpression in CRC has been associated with poor pCR and lower DFS [65, 66]. In LARC, few studies have reviewed relationship between VEGFR overexpression and survival. VEGFR overexpression is related with poor DFS and

higher risk of metastasis and fewer pathologic responses. [67, 68]

1.7.2. EGFR

Epithelial growth factor receptor (EGFR) is a tyrosine kinasa (TK) factor receptor in charge of proliferation, differentiation, angiogenesis and apoptosis protection [69, 70]. EGFR overexpression has been detected in several tumors. There are several target anti-EGFR drugs in the market [71]. In CRC, EGFR is overexpressed around 50-70% and it is related to worse prognosis and fewer pathologic responses [58, 72-80].

In LRCA, EGFR overexpression is associated with advanced stages and less pathologic response or fewer DFS [71, 78, 81-83] (Table 1.6). Overexpression EGFR is related to higher risk of recurrence 4y-DFS 92% vs. 61% [71, 84, 85].

2. HYPOTHESIS:

In the same stage, LARC tumors show different behaviors. If we distinguish these subgroups without invasive procedures, such as new diagnosis techniques (PET-CT, IHQ: VEGFR, EGFR), we could be able to modify some treatment strategies.

The HYPOTHESIS try to establish and analyze the value of different morfo-bio-molecular diagnosis techniques (PET/CT, IHQ: VEGFR, EGFR) in LARC treated with preoperative chemoradiation followed surgery.

- Nule hypothesis (H0): To analyze results of PET-CT and molecular profile expression of two markers (VEGFR & EGFR) in prospective, consecutive, homogeneous clinic staging cohort are NOT related to postneoadjuvant pathologic results or follow-up pattern.
- Alternative hypothesis (H1): To analyze results of PET-CT and molecular profile expression markers (VEGFR & EGFR) in prospective, consecutive, homogeneous clinic staging cohort ARE related to postneoadjuvant pathologic results or follow-up pattern.

2.1. Objectives:

Primary objectives:

- PET-CT value in diagnosis staging:
 - To analyze postneoadjuvant results observed.

- To correlate postneoadjuvant results with pathologic response parameters (established pathologic prognostic factors: pCR, TRG, pT).
- Molecular markers expression (IHQ: VEGFR, EGFR) value in diagnosis staging:
 - To analyze molecular expression and postneoadjuvant profile variation.
 - To correlate postneoadjuvant results with pathologic response parameters (established pathologic prognostic factors: pCR, TRG, pT).

Secondary objectives:

- To analyze PET-CT efficacy as predictive factor or neoadjuvant treatment response evaluation.
- To analyze molecular expression profile (IHQ: VEGFR, EGFR) as predictive factor.
- To analyze overall survival (OS), disease free survival (DFS), and disease free local recurrence survival (LRDFS).
- To analyze if PET-CT parameters or molecular expression (IHQ: VEGFR, EGFR) have prognostic value in uni-/multivariate survival analysis.
- To elaborate an algorithm which integrate those new technologies in integral approach of LARC.

3. MATERIAL& METHODS:

3.1. Methodology:

- Observational, analytic, prospective, no aleatorized study.
- Multinstitutional: HGU Gregorio Marañon y Clinica La Luz, Madrid, Spain.
- Multidisciplinary: Radiation Oncology, Medical Oncology, General Surgery, Anesthesiology, Radiology, Nuclear Medicine, and Pathology.
- Population: patient's diagnosed LRAC (cT3-4N0/+M0) suitable to neoadjuvant chemoradiation followed surgery plus IORT and adjuvant chemotherapy.
- Clinical staging: endoscopy with biopsy was needed to confirm diagnosis, abdomino-pelvic CT, endorectal ultrasound, MRI (optional), PET-CT (study). Work-up studies were performed at diagnosis and prior surgery, after 4-6 weeks neoadjuvant treatment.
- PET-CT diagnosis criteria: suspicious lesions detected with elevation of SUV_{máx.} and tumor dimensions. Primary lesion described with: SUV_{máx.} and volumetry at diagnosis (1) and re-staging (2), response index (RI=%), absolute SUV_{max}.difference (SUV_{max}.dif.), total lesion glycosis (TLG).
- Pathologic report and immunochemistry: pathologic macroscopic and microscopic analysis specimen, TNM staging, TRG Rödel's score. VEGFR score analysis (37 diagnosis/33 surgical specimen): quantitative (0-100%) and qualitative (-/+ /++ /+++), immunoreactive score (IRS: low (0-

3), high (4-7)). EGFR (37 diagnosis/34 surgical specimen) score analysis quantitative (0-100%).

- Treatment schedule: induced with FOLFOX (2) and fluoropirimidin based neoadjuvant chemoradiation based on Tegafur 1200mg/day, concurrent daily pelvic radiotherapy a total dose 50.4Gy/28fx./1.8Gy/fx. Radiotherapy volumes PTV, CTV, GTV were defined according ICRU 82, with 3-4 isocentrics fields, EBRT 3DCT, 6-15MV. Adjuvant chemotherapy was administered according to pathological report with different schedules. Surgery was performed 6 weeks after neoadjuvant treatment with TME radical approach: abdomino perineal resection, abdomino perineal amputation, ultralow abdomino-perineal resection. Intraoperative radiotherapy (IORT) was applied as a RT boost over presacral area.
- Follow-up: weekly evaluation during treatment with clinic history, physical examination and laboratories. After neoadjuvant treatment EUS, abdomino-pelvic CT, PET-CT were performed. Follow-up after surgery and adjuvant chemotherapy was every 6 months for 5 years and then once a year. Acute and late toxicity was evaluated with CTCAE v3.0.
- Pathologic evaluation response: downstaging- observed when T or N stage was lower in pathologic evaluation than clinical report. pTmic- minimums residual tumoral disease. ypT0- no residual tumoral disease observed and pTmac- macroscopic residual tumor observed. TRG RÖDEL tumor regression grade score (0-bad responder, 4- very good responder).

- Evaluation of CT or PET-CT radiologic response: RECIST and PERCIST: complete response, partial response, stable and progression.
- Evaluation IHQ response: see pathologic analysis above.
- Statistical analysis: 93 variables were analyzed with SPSS 20.0 program, Kaplan-Meier curves to analyze survival, univariant and multivariant analysis with log rank test and Cox.

4. RESULTS:

Enrolling period study was from June 2005 to October 2007 and last follow-up on January 2012. Forty-one patients eligible for survival analysis: 1 patient died during CHRT treatment, 2 patients weren't performed PET-CT and 2 patients achieved complete response and they refused surgery. Thirty-eight patients were eligible for PET-CT evaluation, 37 patients eligible for diagnosis IHQ and 33 and 34 patients for specimen evaluation of VEGFR and EGFR, respectively. (See fig.4.1).

DESCRIPTIVE STATISTICS:

4.1. Patients characteristics: the average age was 62 years old, 73.2% men and half of the series had comorbidity. Main symptoms at diagnosis were rectal bleeding 66% and intestinal habit alterations 27% (Table 4.1).

All patients were staged with endoscopy, biopsy, CT and ERUS/MRI, PET-CT and also were re-staging with ERUS/MRI, CT, PET-CT. (table 4.2)

4.2. Tumor characteristics: histology was adenocarcinoma in 100%, 22% was localized in lower third of the rectum, 66% in middle third and 12% in upper third. Clinical stage distribution was: cT2-2p., cT3-37pt and cT4-2pt.; cN0-6 pt and cN+-35 pt. (see table 4.3).

4.3. PET-CT results: average volume measured $9,61 \pm 67,98$ cc. and mean SUV_{máx.} $8,77 \pm 3,6$, mean maximum primary tumor dimension was 44mm. ($\pm 14,47$) (see Table 4.4). Staging

detected 1 patient with multiple liver metastasis and 2 patient with suspicious regional (pelvic and paraaortic) nodes (SUVmax.=2). Indidentalomas observed: one benign liver lesion, 2 benign right colon lesions, one inflammatory dental lesion and 3 patients with uptaken bone lesions related to previous trauma.

4.4. IHQ results VEGFR: 37 biopsies were studied: 30 pt-100% overexpressssion, 4 pt.- 5-99% and 3 pt.-negative (-). Cualitative analysis showed 19 pt. (+++), 5 pt-(++), 9 pt-(+), 4 pt (-). (see table 4.5).

4.5. IHQ results EGFR: 37 biopsies were studied: 10 pt (+) and 27 pt (-). (see table 4.5).

4.6. Treatment characteristics:

- Neoadjuvant treatment: 39 pt completed neoadjuvant ChT (chemotherapy) without toxicity higher grade 3-4; 87.5% pt. received planned dose EBRT 50.4Gy/28fx. (see table 4.7) during 5.8 weeks. All patients received concomitant Tegafur (37pt. completed prescribed ChT dose>70%). Toxicity profile is described on table 4.8, with 8 pt. referred toxicity grade >3-5.
- Surgery: 37 pt. were operated, 2 pt. achieved complete pathologic response, one pt. died during ChRT and the other progressed after neoadjuvant treatment. Mean time between neoadjuvant treatment and surgery was 6,8±1,5 weeks. Sphinter preservatin was achieved in 76.3% pt and abdomino-perineal amputation was performed on 9 pt.. (See table 4.9).

- IORT: 31 pt. received IORT boost during surgery procedure, see details table 4.10.
- Adjuvant ChT: 68.3% received different 5-FU based adjuvant ChT schedules. Evaluation included pathologic report and medical oncology evaluation.

4.7. Treatment efficacy:

- Pathologic stage: T stage: 4pt-yT0, 3pt-ypT1, 14 pt-ypT3, 19 pt-ypT3. N stage: 31 pt.- ypN0, 7 pt.- ypN+. (See table 4.11). T downstaging was achieved on 14 pt. (52.5%) and N downstaging was achieved on 31 pt. (77.5%) (See table 4.12 and figures 4.2 and 4.3). Rödel TRG: 23 pt. achieved “very good response” and 15 pt. achieved “poor response” (see table 4.13).
- PET-CT re-staging results: average volume was 7.34 ± 10.04 cc. and mean SUV_{máx.} 2.64 ± 1.85 , Mean maximum tumor dimension was 21.84mm. (± 17.68) (See Table 4.14, figures 4.4 and 4.5).
- IHQ re-staging results VEGFR: 33 surgical specimens were studied: 7 pt-100% overexpression, 13 pt.- 5-99% and 13 pt.- negative (-). Qualitative analysis showed 0 pt. (+++), 6 pt.- (++), 13 pt.-(+), 14 pt.-(-). (See table 4.15 and figure 4.6).
- IHQ re-staging results EGFR: 34 surgical specimens were studied: 5 pt.- (+) and 29 pt.- (-). (See table 4.16 and figure 4.7).

4.8. Progression and Survival Pattern:

- Response to neoadjuvant response: 4 pt. had complete response, 30 pt had partial response and 6 pt. had stable disease at the end of treatment. (See figure 4.8).
- Status: median follow-up 4.5 years, 28pt are alive without evidence of disease, 4 pt. are alive with disease, 3 pt. died without disease and 6 pt. documented disease progression (1 lung metastasis, 2 multiple metastasis, 1 mixed local and distance metastasis). (See figure 4.9, table 4.17)
- Survival pattern: mean OS 63.63% (figure 4.10), mean DFS 58.78% (figure 4.11) and mean LRRFS 59.72% (figure 4.12).

INFERENTIAL STATISTICS:

4.9. PET-CT response predictive analysis

Descriptive results have been described above. (See on table 4.18)

- ROC sensibility analysis showed curves >0.5 in $RI>66\%$ and $SUV_{max,dif}>6$ related to $pT0$ and pathologic response (see figure 4.14 and 4.15).
- Predictive analysis of PET-CT parameters showed statistically significant relationship with pathologic response parameters (CR/PR and/or $pT0$, $p<0.05$) (see table 4.19). $SUV_{2max}<2$ and $SUV_{max,dif}>4$ were significantly associated with T downstaging ($p<0.001$ and $p<0.04$, respectively). $SUV_{max,dif}>6$ was associated with N downstaging ($p<0.001$).

- Morphologic analysis: volumetric PET-CT at diagnosis was significantly correlated with pT and T downstaging. (See table 4.20, figures 4.17 and 4.18).

4.10. VEGFR response predictive analysis

- Patients with VEGFR overexpression (100%-"great intensity") modified their profile expression after treatment ($p=0.008$, figure 4.19).
- Predictive analysis of VEGFR parameters showed statistically significant relationship with pathologic response parameters. "Great intensity" VEGFR1 was mainly associated with almost all pathologic response parameters (CR/PR, pT0, TRG, T downstaging, $p<0.05$) (see table 4.20, figures 4.19 and 4.20).

4.11. EGFR response predictive analysis

- Two thirds of patient's didn't overexpressed EGFR and they kept the same after neoadjuvant treatment. But the subgroup EGFR1(+) modified their profile expression after treatment (EGFR2(-)).
- Predictive analysis of EGFR parameters showed that EGFR2(-) subgroup was statistically significant associated with pathologic response parameters (pT, TRG, T /N downstaging, $p<0.01-0.0001$) (see table 4.21, figures 4.21 and 4.22).

4.12. Relationship between PET-CT & VEGFR & EGFR parameters:

There is relationship between PET-CT response parameters and VEGFR1(+), $p < 0.05$ (see table 4.23, figures 4.23). The absence of EGFR overexpression (EGFR1(-) or EGFR2(-)) were also related to PET-CT response parameters.

4.13. Summary predictive analysis of new techniques: PET-CT & VEGFR & EGFR: (See table 4.24 and 4.25)

Good response PET-CT parameters:

- SUVmax. tumor volume and size tumor detected significant response after neoadjuvant treatment.
- Response parameters (RI, SUVmax.dif., SUV2max.) were the best tools of predictive value. We observed a directly proportional relationship between metabolic response and pathologic response (CR/PR, T/N downstaging, pT0).
- SUV2max.<2 is related to higher probability of pathologic response, higher probability of downstaging and lower staging. ($p < 0.001-0.0001$).
- SUVmax.dif.>6 was also a good predictive response value ($p < 0.01$).
- PET-CT volume was accurately correlated to tumor staging (pT) and T downstaging ($p < 0.05$).

Good response VEGFR parameters:

- VEGFR1overexpression was a good response predictive factor.

- When VEGFR1(+) overexpression profile was modified, those patients had higher probability of achieving pathologic response and T downstaging.

Good response EGFR parameters:

- Two thirds of patient's didn't showed EGFR overexpression at diagnosis.
- EGFR2(-) was associated with better pathologic response and downstaging.
- If EGFR1(+) subgroup would modify their overexpression profile after neoadjuvant treatment they would had higher probability of achieving higher pathologic response.

Relationship PET-CT&VEGFR&EGFR

- VEGFR1(+) was related to metabolic response PET-CT parameters.
- EGFR2 (-) was related to metabolic response PET-CT parameters.

4.14. Analysis of prognostic factors related to DFS

Univariant analysis: see details table 4.26, 4.27, 4.28, 4.29.

- Clinical parameters significantly associated with better DFS were: HPR grade<I-II (HR=0.02, fig.4.24), N downstaging (HR=4.82, fig.4.27), pT0-2 (HR=0.21, fig.4.25), pN0 (HR=0.18, fig.4.26), pathologic response (HR=0.23, fig.4.28), adjuvant ChT (HR=2.61, fig.4.29)

- PET-CT parameter significantly associated with better DFS was SUVmax.dif.>6, 72.7% vs. 100%, $p<0.01$. (Figure 4.30, table 4.27)
- VEGFR parameters significantly associated with better DFS was “great intensity” VEGFR1, 93.2% vs. 53.3%, $p<0.01$, HR=8.69. (Figure 4.31, table 4.28)
- EGFR(-) wasn’t a prognostic factor of DFS. (Figure 4.32, table 4.28)

Multivariant analysis: (see details table 4.29)

- Five up to eight variables analyzed were independent DFS good prognostic factors: HPG<III (HR=0.01), pN0 (HR=10.72), pT0-2 (HR=8.04), “great intensity” VEGFR1 (HR=36.5), SUVmax.dif.>6 (HR=0.09)

Algorithm proposal DFS, between nodal status & PET-CT & VEGFR parameters status: (see figure 4.33)

- “Great intensity” VEGFR1 is associated with better survival in pN0 subgroup, 87% vs. 0%, in VEGFR1(-) and pN+ subgroup ($p<0.05$).
- SUVmax.dif.>6 is associated with better survival in pN0 subgroup 86% vs. 60% ($p<0.01$).

4.15. Analysis of prognostic factors related to OS

Univariant analysis: see details table 4.30, 4.31, 4.32.

- Clinical parameters significantly associated with better OS were: HPR grade<I-II (HR=11.78, $p<0.01$, fig.4.34), T downstaging (HR=NS, fig.4.36), pT0-2 stages (HR=NS,

- fig.4.35), pathologic response (HR=4.07, $p<0.05$, fig.4.37), adjuvant ChT (HR=3.84, fig.4.38)
- PET-CT parameters significantly associated with better OS was SUVmax.dif.>6, 66.7% vs. 100%, $p<0.01$. (Figure 4.39, table 4.31). Tumor volume at diagnosis was a bad prognostic factor (HR=1.01, $p<0.01$).
 - VEGFR parameters significantly associated with better OS was “great intensity” VEGFR1, 90% vs. 43%, $p<0.001$, HR=8.3($p<0.01$). (Figure 4.40, table 4.32)
 - EGFR(-) wasn’t a prognostic factor of OS. (Figure 4.41, table 4.32)

Multivariant analysis: (see details table 4.33)

- Four up to seven variables analyzed were independent OS good prognostic factors: HPgrade<III (HR=9.27, $p<0.01$), “great intensity” VEGFR1 (HR=7.42, $p<0.01$), absolute SUVmaxdif>6 (HR=1.02, $p<0.01$), adjuvant chemotherapy (HR=1.01, $p<0.01$).

Algorithm proposal OS between nodal status & PET-CT & VEGFR parameters status: (see figure 4.42)

- “Great intensity” VEGFR1 is associated with better survival in pN0 subgroup, 92% vs. 50%, in VEGFR1(-) and pN+ subgroup ($p<0.05$).
- SUVmax.dif.>6 is associated with better survival in pN0 subgroup 100% vs. 0% ($p<0.00001$).

4.16. Summary

- VEGFR1 is good prognostic and predictive response factor to neoadjuvant treatment.
- PET-CT parameters SUV2max.<2 and SUVmax.dif.>6 are good response indicators although they aren't significant DFS/OS prognostic factors.

5. DISCUSSION:

LARC benefits from neoadjuvant chemoradiation followed by radical surgery. Several metanalysis and phase III studies show improvement in locoregional control, DFS and slight impact in OS [12, 86-88].

Our series has similar characteristics than other group's publications [19, 35] in terms of toxicity >grade 3 (20%) and complete pathologic response rate of 8%.

Primary objective was to validate new metabolic and molecular diagnosis techniques in LARC, which has been previously evaluated in other tumor locations. The results confirm those techniques should be considerate to be included in diagnosis-therapeutic protocol of LARC. It would help to select a subgroup of patients with very favorable response and another with resistance to treatment tumors. Non-invasive techniques can be used to individualize patient treatment. It would be an opportunity to be more efficient with implementation of new technology in oncology. If new diagnosis techniques (PET-CT and IHQ: VEGFR& EGFR) had relationship with pathologic parameters (gold standard) and if they had prognostic value in LARC.

5.1. Prognostic Value Of Pathologic Complete Response

Pathologic complete response (pCR) is an independent prognostic factor in terms of survival and locoregional control. Patients with better response to neoadjuvant treatment will achieve better survival. Downstaging and general pathologic

response (PR/CR) are also another prognostic survival factors. [29, 31, 32, 89-92]. (See table 5.1)

pCR has been used to evaluate novel neoadjuvant chemotherapy schedules efficacy [30, 32], with Oxaliplatin and new target drugs anti-VEGFR or anti-EGFR [35, 36, 45, 92-94].

The evaluation of pathologic response observed after neoadjuvant treatment is evaluated in pathologic specimen both tumor cell presents and treatment response changes by tumor regression grade (TRG) scores. Several groups elaborated different scores: Mandard, Dvorack and Rödel with proven prognostic value in tumor control [36, 60, 95, 96].

Our series confirmed general pathologic response as an independent factor of DFS (HR=0,23 (IC95%: 0,05-0,93), p=0,04) and OS (HR=5,98 (IC95%: 1,21-29,7), p=0,03). Downsizing and pT/pN were prognostic factors of DFS and OS (86,8% vs. 60,8%, p=0,03, Figure 4.25). Rödel TRG responders had better DFS outcome than non-responders subgroup, 85.4% vs. 70.6%. Other pathologic factor analyzed didn't achieve significant value.

Those pathologic parameters were used as a reference gold standard to compare with our new techniques.

5.2. PET-CT Value

Main purpose of our study was to analyze the diagnosis value of PET-CT in LARC and to analyze its predictive or prognostic value at diagnosis or restaging. Our results show PET-CT as an

appropriate diagnosis tool for identifying metastatic disease in 11% patients not detected by other techniques [38, 41, 97, 98]. Some groups have doubts about its value in primary lesion diagnosis. Nevertheless it shows high specificity in regional nodal evaluation [37, 38, 99, 100]. Some authors have proven their efficacy in evaluation response to neoadjuvant treatment. Our group published a cut-off point of $SUV_{max} > 6$ was related to TRG response [101]. PET-CT is useful in follow-up with high efficiency and cost-efficacy [38, 100, 102].

PET-CT parameters (using diagnosis and restaging values) are useful in LARC management, for evaluation response to neoadjuvant treatment [102, 103].

5.2.1. Diagnosis and response neoadjuvant treatment value of PET-CT

Capirci et al. were pioneers on evaluation PET-CT in LARC. They observed significantly SUV_{max} decreasing (15.8 vs. 5.9, $p < 0.001$) and higher RI in responders 71.3% than non-responders 38% [104]. Calvo et al. [37] published significant SUV_{max} response ($SUV_{max.dif.} > 4$) related to T downstaging, 3.3 vs. 1.9 ($p < 0.01$). Our study achieved significant SUV_{max} response after neoadjuvant treatment (8.76 vs. 2.64, $p < 0.0001$) and higher RI in responders (TRG=3-4) 72.5% than non-responders (TRG=1-2) 38%. Different cut-off points of PET-CT parameters have been published without consensus: diagnosis SUV_{max} ., restaging SUV_{max} ., $SUV_{max.dif.}$, response index (RI, % response), TLG, etc. (see table 5.2). We have used some of them to analyze their prognostic value.

Our previous publications [35] showed significant correlation between SUVmax.dif. (≤ 4) or RI ($\leq 66\%$) and T/N downstaging. In this series patients without metabolic or pathologic response had disease progression. Capirci established RI66% as a cut-off point [49, 52, 105]. ROC curve analysis of our series showed that SUVmax.dif. ≤ 6 and RI66% were the significant cut-off points. (See table 4.19, 5.2 and figure 4.15 and 4.16)

Our study evaluates for the first time PET-CT size tumor definition (volumetry). It is observed a significant reduction of tumor volume after neoadjuvant treatment (downsizing): 51.33cc. vs. 7.35cc. tumor volume detected by PET-CT was correlate with pathologic T staging and T downstaging. Smaller tumors were associated with T downsatging (35cc. vs. 68cc., $p < 0.05$). GTV tumor definition by PET-CT could be incorporated into radiotherapy planning with promising results. [106-108]

5.2.2. Prognostic PET-CT value

A predictive nomogram was elaborated by a multicentric study with 953 pt. LARC and pCR predictors included: maximum longitudinal tumor dimension, SUV2max and RI [109]. Other groups published that absence of PET-CT response was associated with poor survival (see table 5.3).

Our long-term survival data (5 years) related to PET-CT in LARC is pioneers. Patients with SUVmax.dif. > 6 achieved significant better 5y-DFS and 5y-OS, 100% vs. 72,7%, ($p < 0,02$) and 100% vs. 66,7% ($p < 0,01$), respectively.

In conclusion, PET-CT is an efficacy diagnosis tool in LARC. One responder's subgroup could be defined using several cut-off parameters as SUVmax.dif., SUV2max.<2, RI>66% or diagnosis PET-CT volumetry (See table 4.25). Response changes detected by PET-CT had relationship with DFS and OS. PET-CT response evaluation may add value to neoadjuvant response with prognostic value.

5.3. VEGFR Value

New target biomarkers (anti-VEGFR and anti-EGFR) have been introduced in oncologic management with lower toxicity profile and good clinical results in metastatic CRC [110]. Overexpression markers evaluation and their prognostic value is ongoing in different tumor scenarios, as well as LARC [35, 111, 112].

In this study we analyze what VEGFR/EGFR IHQ profile value may have in diagnosis, therapeutic or prognostic, in LARC treated with neoadjuvant and surgery treatment. Our results detected 2/3 of biopsies overexpressed VEGFR, either qualitative or quantitative analysis. It is slightly higher than other series around 56% (192). The subgroup with great intensity overexpression at diagnosis (VEGFR1=100%) achieved better DFS and OS, 93% vs. 53,6% and 90% vs. 43%, respectively, $p<0,05$) (Figures 4.31 y 4.40). Great intensity VEGFR1 was an independent good prognostic factor (DFS-HR=36.49 (2.42-549,89, $p=0,01$) and OS-HR=7,42 (1,59-34,64, $p=0,01$)). There are some publications which associates VEGFR overexpression with radioresistance, but they haven't published any data related

to survival (170-174). In contrast, one metanalysis in metastatic CRC patients showed VEGFR1(+) was associated with higher risk of recurrence (RR=2,84 (IC95%: 1,95-4,16)) and lower survival RR=1,65 (IC95%: 1,27-2,14)) [66, 110](see table 5.4)

One part of our VEGFR1 positive population modified their profile IHQ expression after neoadjuvant treatment and those achieved better pathologic response (T/N downstaging or TRG) [113] (see table 4.21). These profile expression change would have interesting value in biomarker target therapies analyzing response to treatments, resistances or recurrences rescues therapy. One group analyzed seric VEGFR changes after treatment with similar results [114].

VEGFR overexpression should be considered as a favorable prognosis subgroup. Great intensity VEGFR1 overexpression is related with radioresponse and better DFS and OS.

5.4. EGFR Value

EGFR overexpression is useful as prognostic factor and therapeutic guide in biomarker target treatment for several types of cancer. (189-194). Metastatic CRC EGFR overexpression hasn't predictive value of response, instead of k-ras mutation has predictive response value to target therapy. [79, 115]

In LARC, EGFR overexpression (around 56-65%) is related to lower pathologic response (4% vs 23%, $p<0.005$) [71, 83-85]. Some authors have published EGFR overexpression as a DFS bad prognostic factor RR=2.8 (IC95%: 1,1-7,8), $p=0,03$) (Table 5.5). 73% of our patients didn't overexpressed EGFR and none

survival relationship was observed. In terms of response to treatment, overexpression EGFR was associated with N downstaging (see table 4.22), with data limitations because of population sample size.

In conclusion, we observed overexpression both VEGFR & EGFR has relationship with pathologic response. Great intensity VEGFR1 group was a DFS/OS prognostic factor. (See table 4.23 and 4.24)

5.5. General Results Of Treatment: Survival (DFS, OS)

Combined treatment has changed LARC locoregional control, with lower impact on DFS or OS [88] (see table 5.1 and 5.6). Our group results are similar to other publications [18, 27], with a long follow up (56.5 months), were LRDFS, DFS and OS were 84,5%, 84,6% and 80,2%, respectively. If we compare better results from literature, the local control rates have been acceptable.

Our independent prognostic DFS and OS factors were similar to literature: histopathologic grade, pathologic response and adjuvant chemotherapy. Node affection was related to worse DFS [27]. We added exclusively other factor as great intensity VEGFR1 and SUVmax.dif.>6 as novelty good prognostic factors.

Survival was a secondary objective in our analysis, so we would need to confirm these results with multicenter trial before extending our recommendations.

6. ACTUAL RESEARCH LINES

Combined treatment improved locoregional control. Although latest improvements in chemotherapy, surgery or radiotherapy treatments, they haven't impact on improvement of metastatic rates (20-30%) or survival.

New diagnosis techniques implementation in tumor management needs to be validated before standardizing, with enough scientific evidence and cost-effective analysis. Each technique would have specific benefit in treatment management to prescribe them.

Incorporation of PET-CT in LARC management is useful for locoregional recurrences detection [38, 100]. It improves response evaluation to neoadjuvant treatment as we showed. But incorporation to radiotherapy planning treatment (GTV and positive node definition) [106-108] would allow avoiding OAR irradiation.

In CRC and lung cancer, molecular profile allows to select sensible population to biomarker therapy. It avoids extra costs and toxicity to patients who didn't benefit from those therapies. In LARC, the results aren't clear but we hope on going trials with target therapy are being evaluated with molecular profile analysis in order to improve patient selection and results. [116]

Another approach is trying to decrease metastatic disease, based on improving chemotherapy schedules. Actually, it has improved pCR (20%) [117] without benefit in DFS or OS. New biomarkers with combined treatment LARC is being explored (anti-EGFR or anti-VEGFR) with higher pCR [118-120].

EGFR overexpression hasn't been associated with anti-EGFR drug response. Nevertheless mutated k-ras will achieve better OS if patients receive Cetuximab, 75% vs. 93% ($p=0.03$) [119, 121].

German group is analyzing a genetic expression profile [60] for evaluation of neoadjuvant response, with promising results.

Rational use of available techniques and treatments based on their efficacy could help to change survival within specific subgroups. Sphincter preservation is a secondary objective of treatment with great impact in QoL. If we are able to select responder patients with IHQ profile and PET-CT we could offer conservative surgery with more confidence. These tools would improve security over treatment decisions.

We need to improve accuracy of imaging diagnosis techniques, better knowledge of molecular biology and improving new target combination therapies. Altogether would allow an individualized treatment in LRAC patients.

7. CONCLUSIONS

1. The pathologic response to preoperative treatment, downstaging and negative nodes in the surgical specimen are confirmed as DFS and OS prognostic factors in LARC patients.
2. Numeric values (SUVmax.), detected on staging and re-staging with PET-CT, are useful for evaluating intensity of neoadjuvant response. Response PET-CT parameters are associated with pathologic response categories (yp).
3. Changes in PET-CT parameters aren't significantly associated with survival (DFS/OS). Patients with objective response of absolute SUVmax. Difference >6 are associated with better DFS and OS; all patients being alive at the time of analysis.
4. Molecular expression profile, analyzed prospectively, shows that great intensity VEGFR1 overexpression as a favorable prognostic factor related to pathologic response, DFS and OS.
5. Postneoadjuvant VEGFR suppression expression is detected in patients with greater pathologic response.
6. EGFR analyzed by IHQ hasn't shown any prognostic or predictive value. Negative EGFR patients identify a subgroup of better downstaging and neoadjuvant treatment response, mainly EGFR2 (-).
7. Evaluation of morfo-biologic parameters (PET-CT) and molecular expression by IHQ (VEGFR/EGFR) is feasible in an innovative hospital with funding, in order to explore

the molecular correlation between staging and re-staging rectal cancer candidates to neoadjuvant treatment.

8. Changes in PET-CT (SUV) and VEGFR expression are correlated to pathologic postneoadjuvant response in LARC.
9. Sistematic evaluation based on molecular diagnosis techniques, with metabolic imaging and IHQ expression allows better identification of extreme heterogeneous categories in LARC: super-resistant or super-responder.

8. Bibliography:

1. Pilipshen SJ, H.M., Quan SH, Sternberg SS, Enker WE., *Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer*. Cancer, 1984. 53(6): p. 1354-62.
2. Rich T, G.L., Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G., *Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery*. Cancer, 1983. 52(7): p. 1317-29.
3. Group, G.T.S., *Prolongation of the Disease-Free Interval in Surgically Treated Rectal Carcinoma*. New England Journal of Medicine, 1985. 312(23): p. 1465-1472.
4. Douglas H.O., e.a., *Survival after Postoperative Combination Treatment of Rectal Cancer*. New England Journal of Medicine, 1986. 315(20): p. 1294-1295.
5. Krook, J.E., et al., *Effective Surgical Adjuvant Therapy for High-Risk Rectal Carcinoma*. New England Journal of Medicine, 1991. 324(11): p. 709-715.
6. O'Connell, M.J., et al., *Improving Adjuvant Therapy for Rectal Cancer by Combining Protracted-Infusion Fluorouracil with Radiation Therapy after Curative Surgery*. New England Journal of Medicine, 1994. 331(8): p. 502-507.
7. Cedermark B, J.H., Rutqvist LE, Wilking N., *The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial*. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Cancer, 1995. 75(9): p. 2269-75.
8. Martling, A., et al., *The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma*. Cancer, 2001. 92(4): p. 896-902.
9. Trial, S.R.C., *Improved Survival with Preoperative Radiotherapy in Resectable Rectal Cancer*. New England Journal of Medicine, 1997. 336(14): p. 980-987.
10. Wolmark, N., et al., *Randomized Trial of Postoperative Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for Carcinoma of the Rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02*. Journal of the National Cancer Institute, 2000. 92(5): p. 388-396.
11. Hyams DM, M.E., Petrelli N, Rockette H, Jones J, Wieand HS, Deutsch M, Wickerham L, Fisher B, Wolmark N., *A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03*. Dis Colon Rectum, 1997. 40(2): p. 131-9.
12. Sauer, R., et al., *Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer*. New England Journal of Medicine, 2004. 351(17): p. 1731-1740.
13. Arbman G, N.E., Hallböök O, Sjödaahl R., *Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer*. Br J Surg., 1996. 83(3): p. 375-9.

14. Enker WE, T.H., Cranor ML, Polyak T., *Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum*. J Am Coll Surg., 1995. 181(4): p. 335-46.
15. Kapiteijn, E., et al., *Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer*. N Engl J Med, 2001. 345: p. 638 - 646.
16. Camma, C., et al., *Preoperative Radiotherapy for Resectable Rectal Cancer*. JAMA: The Journal of the American Medical Association, 2000. 284(8): p. 1008-1015.
17. *Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials*. The Lancet, 2001. 358(9290): p. 1291-1304.
18. Calvo, F.A., et al., *Pathologic downstaging of T3-4Nx rectal cancer after chemoradiation: 5-fluorouracil vs. Tegafur*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2001. 51(5): p. 1264-1270.
19. Díaz-González, J.A., et al., *Preoperative chemoradiation with oral tegafur within a multidisciplinary therapeutic approach in patients with T3-4 rectal cancer*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2005. 61(5): p. 1378-1384.
20. Di Costanzo, F., A. Sdrobolini, and S. Gasperoni, *Capecitabine, a new oral fluoropyrimidine for the treatment of colorectal cancer*. Critical reviews in oncology/hematology, 2000. 35(2): p. 101-108.
21. Aschele, C. and S. Lonardi, *Addition of Weekly Oxaliplatin to Standard Preoperative Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2007. 25(5): p. 602-603.
22. Aschele, C., et al., *A phase I-II study of weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil continuous infusion and preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer*. Annals of Oncology, 2005. 16(7): p. 1140-1146.
23. Machiels, J.P., et al., *Phase II study of preoperative oxaliplatin, capecitabine and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer: the RadiOxCape study*. Annals of Oncology, 2005. 16(12): p. 1898-1905.
24. Rödel, C., et al., *Multicenter Phase II Trial of Chemoradiation With Oxaliplatin for Rectal Cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2007. 25(1): p. 110-117.
25. Nakfoor, B.M.M.W., Christopher G. MD*, Shellito, Paul C. MD†; Kaufman, Donald S. MD‡; Daly, William J. BS*, *The Impact of 5-Fluorouracil and Intraoperative Electron Beam Radiation Therapy on the Outcome of Patients With Locally Advanced Primary Rectal and Rectosigmoid Cancer*. Ann Surg, 1998. 228(2): p. 194-200.
26. Gunderson, L.L., et al., *Locally advanced primary colorectal cancer: Intraoperative electron and external beam irradiation ± 5-FU*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 1997. 37(3): p. 601-614.
27. Serrano J., e.a., *Neoadjuvant Chemoradiation with or without presacral IOERT boost in rectal cancer: local impact in long-term*

- outcomes. *Rev Cancer*, 2008. 22: p. 46-7.
28. Mandard, A.-M., et al., *Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations.* *Cancer*, 1994. 73(11): p. 2680-2686.
29. Rödel, C., et al., *Prognostic Significance of Tumor Regression After Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer.* *Journal of Clinical Oncology*, 2005. 23(34): p. 8688-8696.
30. Hartley, A., et al., *Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials.* *Br J Radiol*, 2005. 78(934): p. 934-938.
31. Collette, L., et al., *Patients With Curative Resection of cT3-4 Rectal Cancer After Preoperative Radiotherapy or Radiochemotherapy: Does Anybody Benefit From Adjuvant Fluorouracil-Based Chemotherapy? A Trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group.* *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25(28): p. 4379-4386.
32. Kuo, L.-J., et al., *Is Final TNM Staging A Predictor for Survival in Locally Advanced Rectal Cancer after Preoperative Chemoradiation Therapy?* *Annals of Surgical Oncology*, 2007. 14(10): p. 2766-2772.
33. Francois, Y., et al., *Influence of the Interval Between Preoperative Radiation Therapy and Surgery on Downstaging and on the Rate of Sphincter-Sparing Surgery for Rectal Cancer: The Lyon R90-01 Randomized Trial.* *Journal of Clinical Oncology*, 1999. 17(8): p. 2396.
34. Rödel, C., et al., *Phase I/II Trial of Capecitabine, Oxaliplatin, and Radiation for Rectal Cancer.* *Journal of Clinical Oncology*, 2003. 21(16): p. 3098-3104.
35. Calvo, F.A., et al., *Improved incidence of pT0 downstaged surgical specimens in locally advanced rectal cancer (LARC) treated with induction oxaliplatin plus 5-fluorouracil and preoperative chemoradiation.* *Annals of Oncology*, 2006. 17(7): p. 1103-1110.
36. Krishnan, S., et al., *Phase II study of capecitabine (Xeloda®) and concomitant boost radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer.* *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2006. 66(3): p. 762-771.
37. Calvo, F.A., et al., *18F-FDG positron emission tomography staging and restaging in rectal cancer treated with preoperative chemoradiation.* *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2004. 58(2): p. 528-535.
38. Brush J, B.K., Chappell J., Crawford F., et al., *The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation.* *The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation.*, 2011. 15(35): p. 1-192.
39. Young, H., et al., *Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission*

- tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European journal of cancer (Oxford, England : 1990), 1999. 35(13): p. 1773-1782.*
40. Calvo, F.A., *PET-CT scan in Oncology: an extraordinary health-care, teaching and investigator opportunity.* Rev Esp Med Nucl, 2007. 26: p. 67-68.
41. Nahas, C., et al., *Positron Emission Tomography Detection of Distant Metastatic or Synchronous Disease in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer Receiving Preoperative Chemoradiation.* Annals of Surgical Oncology, 2008. 15(3): p. 704-711.
42. Davey, K., et al., *The Impact of 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography on the Staging and Management of Primary Rectal Cancer.* Diseases of the Colon & Rectum, 2008. 51(7): p. 997-1003.
43. Gearhart, S., et al., *Improved Staging With Pretreatment Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Low Rectal Cancer.* Annals of Surgical Oncology, 2006. 13(3): p. 397-404.
44. M Mukai, S.S., S Yasuda, H Ishida, N Tokunaga, T Tajima, H Makuuchi, *Preoperative evaluation by whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary colorectal cancer.* oncology reports, 2000. 7(1): p. 85-92.
45. Bujko, K., et al., *Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer.* British Journal of Surgery, 2006. 93(10): p. 1215-1223.
46. Kalff, V., et al., *Radiation Changes Do Not Interfere With Postchemoradiation Restaging of Patients With Rectal Cancer by FDG PET/CT Before Curative Surgical Therapy.* International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2009. 74(1): p. 60-66.
47. Denecke, T., et al., *Comparison of CT, MRI and FDG-PET in response prediction of patients with locally advanced rectal cancer after multimodal preoperative therapy: Is there a benefit in using functional imaging?* European Radiology, 2005. 15(8): p. 1658-1666.
48. Amthauer, H., et al., *Response prediction by FDG-PET after neoadjuvant radiochemotherapy and combined regional hyperthermia of rectal cancer: correlation with endorectal ultrasound and histopathology.* European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2004. 31(6): p. 811-819.
49. Capirci, C., et al., *The Role of Dual-Time Combined 18-Fluorideoxyglucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography in the Staging and Restaging Workup of Locally Advanced Rectal Cancer, Treated With Preoperative Chemoradiation Therapy and Radical Surgery.* International journal of radiation oncology, biology, physics, 2009. 74(5): p. 1461-1469.
50. Yoon, M.S., et al., *The metabolic response using 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography and the change in the carcinoembryonic antigen level for*

- predicting response to pre-operative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer*. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 2011. 98(1): p. 134-138.
51. Calvo, F.A., et al., *18F-FDG PET bio-metabolic monitoring of neoadjuvant therapy effects in rectal cancer: Focus on nodal disease characteristics*. Radiotherapy and Oncology, 2010. 97(2): p. 212-216.
 52. Capirci, C., et al., *Sequential FDG-PET/CT reliably predicts response of locally advanced rectal cancer to neo-adjuvant chemo-radiation therapy*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2007. 34(10): p. 1583-1593.
 53. Janssen, M.H.M., et al., *Accurate Prediction of Pathological Rectal Tumor Response after Two Weeks of Preoperative Radiochemotherapy Using 18F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography-Computed Tomography Imaging*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2010. 77(2): p. 392-399.
 54. Cascini, G.L., et al., *18F-FDG PET Is an Early Predictor of Pathologic Tumor Response to Preoperative Radiochemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer*. Journal of Nuclear Medicine, 2006. 47(8): p. 1241-1248.
 55. Melton, G., et al., *Efficacy of Preoperative Combined 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography for Assessing Primary Rectal Cancer Response to Neoadjuvant Therapy*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2007. 11(8): p. 961-969.
 56. Konski, A., et al., *Use of Molecular Imaging to Predict Clinical Outcome in Patients With Rectal Cancer After Preoperative Chemotherapy and Radiation*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2009. 74(1): p. 55-59.
 57. Nakagawa, *FDG-PET after radiotherapy is a good prognostic indicator of rectal cancer*. Ann Nucl Med. , 2002. 16(6): p. 409-416.
 58. Kuremsky, J.G., J.E. Tepper, and H.L. McLeod, *Biomarkers for Response to Neoadjuvant Chemoradiation for Rectal Cancer*. International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics, 2009. 74(3): p. 673-688.
 59. Zlobec, I., et al., *Role of APAF-1, E-cadherin and peritumoral lymphocytic infiltration in tumour budding in colorectal cancer*. J Pathol, 2007. 212(3): p. 260 - 268.
 60. Ghadimi, B.M., et al., *Effectiveness of Gene Expression Profiling for Response Prediction of Rectal Adenocarcinomas to Preoperative Chemoradiotherapy*. Journal of Clinical Oncology, 2005. 23(9): p. 1826-1838.
 61. Kim, I.-J.P.D., et al., *Microarray Gene Expression Profiling for Predicting Complete Response to Preoperative Chemoradiotherapy in Patients with Advanced Rectal Cancer. [Miscellaneous]*. Diseases of the Colon & Rectum, 2007. 50(9): p. 1342-1353.

62. Zlobec, I., et al., *Combined analysis of VEGF and EGFR predicts complete tumour response in rectal cancer treated with preoperative radiotherapy*. Br J Cancer, 2008. 98(2): p. 450-456.
63. Hubbard, J. and A. Grothey, *Antiangiogenesis agents in colorectal cancer*. Current Opinion in Oncology, 2010. 22(4): p. 374-380. 10.1097/CCO.0b013e328339524e.
64. Duda, D.G., et al., *Plasma Soluble VEGFR-1 Is a Potential Dual Biomarker of Response and Toxicity for Bevacizumab with Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer*. The Oncologist, 2010. 15(6): p. 577-583.
65. Zlobec, I., et al., *A simple and reproducible scoring system for EGFR in colorectal cancer: application to prognosis and prediction of response to preoperative brachytherapy*. Br J Cancer, 2007. 96(5): p. 793-800.
66. Ogata Y, M.K., Mizobe T, Ishibashi N, Mori S, Akagi Y, Ikeda S, Ozasa H, Murakami H, Shirouzu K., *The expression of vascular endothelial growth factor determines the efficacy of post-operative adjuvant chemotherapy using oral fluoropyrimidines in stage II or III colorectal cancer*. Oncol Rep., 2006. 15(5): p. 1111-6.
67. Wadlow, R.C. and D.P. Ryan, *The role of targeted agents in preoperative chemoradiation for rectal cancer*. Cancer, 2010. 116(15): p. 3537-3548.
68. Cascinu, S., et al., *An analysis of p53, BAX and vascular endothelial growth factor expression in node-positive rectal cancer. Relationships with tumour recurrence and event-free survival of patients treated with adjuvant chemoradiation*. Br J Cancer, 2002. 86(5): p. 744-749.
69. Moyer, J.D., et al., *Induction of Apoptosis and Cell Cycle Arrest by CP-358,774, an Inhibitor of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase*. Cancer Research, 1997. 57(21): p. 4838-4848.
70. Grandis, J.R. and D.J. Tweardy, *Elevated Levels of Transforming Growth Factor Alpha and Epidermal Growth Factor Receptor Messenger RNA Are Early Markers of Carcinogenesis in Head and Neck Cancer*. Cancer Research, 1993. 53(15): p. 3579-3584.
71. Giralt, J., et al., *The expression of epidermal growth factor receptor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy: a multicenter, retrospective analysis*. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 2005. 74(2): p. 101-108.
72. Ang, K.K., et al., *Impact of Epidermal Growth Factor Receptor Expression on Survival and Pattern of Relapse in Patients with Advanced Head and Neck Carcinoma*. Cancer Research, 2002. 62(24): p. 7350-7356.
73. Kersemaekers, A.-M.F., et al., *Oncogene Alterations in Carcinomas of the Uterine Cervix: Overexpression of the Epidermal Growth Factor Receptor Is Associated with Poor Prognosis*. Clinical Cancer Research, 1999. 5(3): p. 577-586.
74. Goldstein, N.S. and M. Armin, *Epidermal growth factor receptor*

- immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV colon adenocarcinoma. Cancer, 2001. 92(5): p. 1331-1346.*
75. Mayer, A., et al., *The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and mdx gene expression in colorectal cancer. Cancer, 1993. 71(8): p. 2454-2460.*
 76. Khorana, A.A., et al., *Vascular endothelial growth factor, CD68, and epidermal growth factor receptor expression and survival in patients with Stage II and Stage III colon carcinoma. Cancer, 2003. 97(4): p. 960-968.*
 77. Steele, R.J.C., et al., *Epidermal growth factor receptor expression in colorectal cancer. British Journal of Surgery, 1990. 77(12): p. 1352-1354.*
 78. Giralt, J., et al., *Epidermal growth factor receptor is a predictor of tumor response in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2002. 54(5): p. 1460-1465.*
 79. Hecht, J.R., et al., *Lack of Correlation between Epidermal Growth Factor Receptor Status and Response to Panitumumab Monotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. Clinical Cancer Research, 2010. 16(7): p. 2205-2213.*
 80. Tol, J., et al., *Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. New England Journal of Medicine, 2009. 360(6): p. 563-572.*
 81. Kim, J.-S., et al., *Epidermal growth factor receptor as a predictor of tumor downstaging in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2006. 66(1): p. 195-200.*
 82. Bertolini, F., et al., *Prognostic and Predictive Value of Baseline and Posttreatment Molecular Marker Expression in Locally Advanced Rectal Cancer Treated With Neoadjuvant Chemoradiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2007. 68(5): p. 1455-1461.*
 83. Spindler, K.-L.G.M.D., et al., *Germline Polymorphisms may Act as Predictors of Response to Preoperative Chemoradiation in Locally Advanced T3 Rectal Tumors. [Miscellaneous]. Diseases of the Colon & Rectum, 2007. 50(9): p. 1363-69.*
 84. Bengala, C., et al., *Epidermal growth factor receptor gene copy number, K-ras mutation and pathological response to preoperative cetuximab, 5-FU and radiation therapy in locally advanced rectal cancer. Annals of Oncology, 2009. 20(3): p. 469-474.*
 85. Liang, K., et al., *The epidermal growth factor receptor mediates radioresistance. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2003. 57(1): p. 246-254.*
 86. Bosset, J.-F.o., et al., *Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. New England Journal of Medicine, 2006. 355(11): p. 1114-1123.*

87. Gerard, J.-P., et al., *Preoperative Radiotherapy With or Without Concurrent Fluorouracil and Leucovorin in T3-4 Rectal Cancers: Results of FFCD 9203*. Journal of Clinical Oncology, 2006. 24(28): p. 4620-4625.
88. Roh, M.S., et al., *Preoperative Multimodality Therapy Improves Disease-Free Survival in Patients With Carcinoma of the Rectum: NSABP R-03*. Journal of Clinical Oncology, 2009. 27(31): p. 5124-5130.
89. den Dulk, M., et al., *Risk Factors for Adverse Outcome in Patients With Rectal Cancer Treated With an Abdominoperineal Resection in the Total Mesorectal Excision Trial*. Annals of Surgery, 2007. 246(1): p. 83-90 10.1097/01.sla.0000259432.29056.9d.
90. Capirci, C., et al., *Prognostic Value of Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: Long-Term Analysis of 566 ypCR Patients*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2008. 72(1): p. 99-107.
91. Janjan NA, C.C., Feig BW, Cleary K, Dubrow R, Curley S, Vauthey JN, Lynch P, Ellis LM, Wolff R, Lenzi R, Abbruzzese J, Pazdur R, Hoff PM, Allen P, Brown T, Skibber J., *Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer..* Am J Clin Oncol, 2001. 24(2): p. 107-12.
92. Maas, M., et al., *Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data*. The Lancet Oncology, 2010. 11(9): p. 835-844.
93. Rödel, C., et al., *Phase I-II Trial of Cetuximab, Capecitabine, Oxaliplatin, and Radiotherapy as Preoperative Treatment in Rectal Cancer*. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 2008. 70(4): p. 1081-1086.
94. Valentini, V.S., Hans-Joachim; Van de velde, Cornelis *Multidisciplinary Management of Rectal Cancer*, ed. Springer. Vol. 1. 2012. 368.
95. Sauer, R., et al., *Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years*. Journal of Clinical Oncology, 2012. 30(16): p. 1926-1933.
96. Smith, F.M., et al., *Pathological and molecular predictors of the response of rectal cancer to neoadjuvant radiochemotherapy*. European Journal of Surgical Oncology, 2006. 32(1): p. 55-64.
97. Abdel-Nabi, H., et al., *Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings*. Radiology, 1998. 206(3): p. 755-760.
98. Perez, R.O., Habr-Gama, A., Gama-Rodrigues, J., Proscurshim, I., Julião, G. P. S., Lynn, P., Ono, C. R., Campos, F. G., Silva e Sousa, A. H., Imperiale, A. R., Nahas, S. C. and Buchpiguel, C. A. ,

- Accuracy of positron emission tomography/computed tomography and clinical assessment in the detection of complete rectal tumor regression after neoadjuvant chemoradiation.* Cancer, 2011: p. doi: 10.1002/cncr.26644.
99. Young, H., et al., *Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations.* European Journal of Cancer, 1999. 35(13): p. 1773-1782.
 100. De los Reyes C.A., A.R., Buitrago G., Estevez J.A., *PET-CT en pacientes con cáncer de esófago, colon y recto.* Rev Colomb Cancerol., 2011. 15(supl.1): p. 12-22.
 101. Calvo, F., et al., *18F-FDG PET/CT-based treatment response evaluation in locally advanced rectal cancer: a prospective validation of long-term outcomes.* European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2013. 40(5): p. 657-667.
 102. Herbertson, R.A., et al., *Established, emerging and future roles of PET/CT in the management of colorectal cancer.* Clinical Radiology, 2009. 64(3): p. 225-237.
 103. Tagliabue, L., *The emerging role of FDG PET/CT in rectal cancer management: is it time to use the technique for early prognostication?* European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2013. 40(5): p. 652-656.
 104. Capirci, C., et al., *Restaging after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal adenocarcinoma: role of F18-FDG PET.* Biomedecine & Pharmacotherapy, 2004. 58(8): p. 451-457.
 105. Capirci, C., et al., *Long-Term Prognostic Value of 18F-FDG PET in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer Previously Treated with Neoadjuvant Radiochemotherapy.* Am. J. Roentgenol., 2006. 187(2): p. W202-208.
 106. Krengli M, C.B., Turri L, Bagnasacco P, Berretta L, Ferrara T, Galliano M, Gribaudo S, Melano A, Munoz F, Sciacero P, Tseroni V, Bassi MC, Brambilla M, Inglese E., *Target volume delineation for preoperative radiotherapy of rectal cancer: inter-observer variability and potential impact of FDG-PET/CT imaging.* Technol Cancer Res Treat, 2010. 9(4): p. 393-8.
 107. Brændengen, M., et al., *Delineation of Gross Tumor Volume (GTV) for Radiation Treatment Planning of Locally Advanced Rectal Cancer Using Information From MRI or FDG-PET/CT: A Prospective Study.* International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics, 2011. 81(4): p. e439-e445.
 108. Grégoire V, H.K., Geets X, Roels S, Lonneux M., *PET-based treatment planning in radiotherapy: a new standard?* J Nucl Med, 2007. 48(suppl 1): p. 68S-77S.
 109. van Stiphout, R.G.P.M., et al., *Development and external validation of a predictive model for pathological complete response of rectal cancer patients including sequential PET-CT imaging.* Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic

- Radiology and Oncology, 2011. 98(1): p. 126-133.
110. Des Guetz G, U.B., Nicolas P, Cucherat M, Morere JF, Benamouzig R, Breau JL, Perret GY., *Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature.* Br J Cancer, 2006. 94(12): p. 1823-32.
111. Willett, C.G., et al., *A Safety and Survival Analysis of Neoadjuvant Bevacizumab with Standard Chemoradiation in a Phase I/II Study Compared with Standard Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer.* The Oncologist, 2011. 15(8): p. 845-851.
112. Willett, C.G., et al., *Efficacy, Safety, and Biomarkers of Neoadjuvant Bevacizumab, Radiation Therapy, and Fluorouracil in Rectal Cancer: A Multidisciplinary Phase II Study.* Journal of Clinical Oncology, 2009. 27(18): p. 3020-3026.
113. Inoue Y, O.E., Watanabe H, Hiro J, Toiyama Y, Kobayashi M, Miki C, Kusunoki M., *Does preoperative chemo-radiotherapy enhance the expression of vascular endothelial growth factor in patients with rectal cancer?* Oncol Rep, 2007. 18(2): p. 369-75.
114. Meadows, K.L. and H.I. Hurwitz, *Anti-VEGF Therapies in the Clinic.* Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2012. 2(10).
115. Cunningham, D., et al., *Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer.* New England Journal of Medicine, 2004. 351(4): p. 337-345.
116. NCCN. *GUIDELINES TREATMENT TUMOR BY SITE.* 2012; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp - site.
117. Rödel, C., et al., *Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial.* The Lancet Oncology, 2012. 13(7): p. 679-687.
118. Kim, S.Y., et al., *KRAS Mutation Status and Clinical Outcome of Preoperative Chemoradiation With Cetuximab in Locally Advanced Rectal Cancer: A Pooled Analysis of 2 Phase II Trials.* International journal of radiation oncology, biology, physics, 2013. 85(1): p. 201-207.
119. Dewdney, A., et al., *Multicenter Randomized Phase II Clinical Trial Comparing Neoadjuvant Oxaliplatin, Capecitabine, and Preoperative Radiotherapy With or Without Cetuximab Followed by Total Mesorectal Excision in Patients With High-Risk Rectal Cancer (EXPERT-C).* Journal of Clinical Oncology, 2012. 30(14): p. 1620-1627.
120. Takahashi Y, E.L., Mai M., *The angiogenic switch of human colon cancer occurs simultaneous to initiation of invasion.* Oncol Rep, 2003. 10(1): p. 9-13.
121. Folkman, J., *Tumor angiogenesis: therapeutic implications.* N Engl J Med, 1971. 285(21): p. 1182 - 1186.

INDICE

1	INTRODUCCIÓN	71
1.1	GENERALIDADES	71
1.1.1	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	71
1.1.2	ANATOMÍA E HISTOLOGÍA	72
1.1.3	DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN	74
1.2	TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO	82
1.2.1	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	82
1.2.2	TERAPIA ADYUVANTE: RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA	86
1.3	RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA	100
1.3.1	DEFINICIÓN	100
1.3.2	IMPORTANCIA DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA	104
1.4	EL PET-TAC COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA EN EL CRLA	107
1.4.1	ESTADIFICACIÓN DE CÁNCER COLORRECTAL MEDIANTE PET-TAC	108
1.4.2	VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO MEDIANTE PET-TAC	109
1.4.3	VALOR PREDICTIVO/PRONÓSTICO DEL PET-TAC	114
1.5	EXPRESION MOLECULAR DEL CANCER COLORRECTAL: VEGFR Y EGFR	116
1.5.1	EXPRESIÓN MOLECULAR DE VEGFR EN CÁNCER COLORRECTAL	118
1.5.2	VALOR PREDICTIVO Y/O PRONÓSTICO VEGFR EN CÁNCER COLORRECTAL	121
1.5.3	EXPRESIÓN MOLECULAR DE EGFR EN CÁNCER COLORRECTAL	122
1.5.4	VALOR PREDICTIVO Y/O PRONÓSTICO EGFR EN CRLA	124
2	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	131
2.1	OBJETIVOS	133
2.1.1	OBJETIVOS PRIMARIOS	133
2.1.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS	134
3	PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	139
3.1	METODOLOGÍA	139
3.1.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	139

3.1.2	ÁMBITO	139
3.1.3	POBLACIÓN	139
3.1.4	MUESTRA	140
3.1.5	LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN	140
3.1.6	LOS CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	141
3.1.7	PERIODO DEL ESTUDIO	142
3.2	ESTADIFICACIÓN Y EVALUACIÓN CLÍNICA	142
3.2.1	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL PET-TAC	143
3.2.2	ANÁLISIS PATOLÓGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO	145
3.2.3	ANÁLISIS INMUNOHISTOQUÍMICO VEGFR	146
3.2.4	ANÁLISIS INMUNOHISTOQUÍMICO EGFR	148
3.3	PROTOCOLO DE TRATAMIENTO	149
3.3.1	RADIOTERAPIA	149
3.3.2	QUIMIOTERAPIA	154
3.3.3	CIRUGÍA	155
3.3.4	RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA	156
3.4	SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS	157
3.4.1	DURANTE EL TRATAMIENTO	157
3.4.2	REEVALUACIÓN DESPUÉS DE TRATAMIENTO PREOPERATORIO	157
3.4.3	SEGUIMIENTO	157
3.4.4	TOXICIDAD Y MODIFICACIONES	158
3.5	EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA	161
3.5.1	EXAMEN ANÁTOMO-PATOLÓGICO	161
3.5.2	LA EVALUACIÓN DEL PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO	164
3.6	EVALUACIÓN DE RESULTADOS DEL PET-TAC	165
3.7	EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA RADIOLÓGICA	165
3.8	METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	166
3.9	ASPECTOS DEONTOLÓGICOS	169
4	RESULTADOS	173
4.1	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	173
4.1.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN Y DEL TUMOR	174
4.1.2	CARACTERÍSTICAS Y CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO TERAPÉUTICO	178
4.1.3	EFICACIA DEL TRATAMIENTO	185
4.1.4	PATRONES DE PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA	194

4.2	<i>ESTADÍSTICA INFERENCIAL</i>	199
4.2.1	ANÁLISIS PREDICTIVO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DE LOS PARÁMETROS PET-TAC	199
4.2.2	ANÁLISIS PREDICTIVO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DE LA EXPRESIÓN DE VEGFR	204
4.2.3	ANÁLISIS PREDICTIVO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DE LA EXPRESIÓN DE EGFR	205
4.2.4	RELACION ENTRE LOS PARÁMETROS DEL PET-TAC Y LOS MARCADORES MOLECULARES VEGFR/EGFR	208
4.2.5	CONTROL LOCORREGIONAL.	212
4.2.6	SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	212
4.2.7	SUPERVIVENCIA GLOBAL	224
5	<i>DISCUSIÓN</i>	241
5.1	<i>VALOR PRONOSTICO DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA</i>	242
5.2	<i>VALOR DEL PET-TAC</i>	246
5.2.1	VALOR DIAGNÓSTICO Y EVALUADOR DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL PET-TAC	247
5.2.2	VALOR PRONÓSTICO DEL PET-TAC	251
5.3	<i>VALOR DEL VEGFR</i>	252
5.4	<i>VALOR DEL EGFR</i>	256
5.5	<i>RESULTADOS GENERALES DEL TRATAMIENTO: SUPERVIVENCIA (SG, SLE)</i>	258
5.6	<i>ACTUALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN</i>	260
6.	<i>CONCLUSIONES</i>	269
7	<i>ANEXOS</i>	273
8	<i>BIBLIOGRAFIA</i>	281

INTRODUCCIÓN

“La imaginación es más importante que el conocimiento”

Albert Einstein.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 GENERALIDADES

1.1.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El carcinoma colorrectal es la segunda neoplasia más frecuente en países desarrollados y la tercera en el mundo después del cáncer de pulmón y próstata en varones, y de mama y cérvix en mujeres. [1] A escala nacional es el segundo cáncer más frecuente en mujeres (después del cáncer de mama) y el tercero en varones (después del cáncer de pulmón y de próstata). A nivel demográfico, la incidencia es mayor en hombres que en mujeres, y la edad parece ser el factor con mayor impacto en el riesgo de padecer cáncer colorrectal.

El cáncer de recto representa el 30% de los casos de carcinoma colorrectal, causando el 10% de las muertes totales por cáncer y el 40% de las muertes por cáncer digestivo. En el año 2010 se diagnosticaron en Estados Unidos 39.870 nuevos casos con un pronóstico estimado de supervivencia a los 5 años del 55–60% [2].

Los pacientes afectados de poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Lynch tipo I y tipo II (cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis) o colitis ulcerosa; tienen una mayor incidencia de cáncer colorrectal aunque sólo representan alrededor del 10–15% de los casos, siendo la inmensa mayoría de los cánceres colorrectales de carácter esporádico.

Otras circunstancias asociadas al mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal son la presencia de familiares de primer grado con cáncer

colorrectal, la existencia previa de adenomas vellosos y los antecedentes personales de cáncer de ovario, endometrio o mama.

Por otro lado, se han identificado diversos factores dietéticos que parecen predisponer al cáncer colorrectal, e incluyen la obesidad, las dietas hiperproteicas y las dietas pobres en fibra, frutas y vegetales.

1.1.2 ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

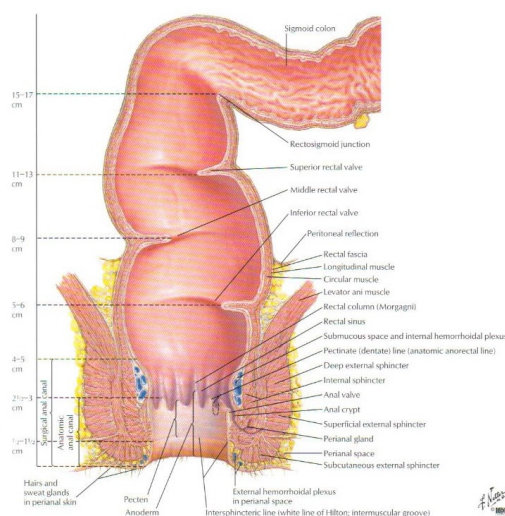
La anatomía del recto presenta algunas características que determinan un comportamiento diferenciado de los tumores respecto a los que se desarrollan en el resto del colon. El recto comienza en el punto donde el intestino grueso pierde el mesenterio, aproximadamente a la altura de S3, a unos 15 centímetros (cm) del margen anal, de manera que la mayor parte del recto queda sin recubrimiento peritoneal.

El recto hace tres pliegues transversales o válvulas de Houston que se han utilizado para dividirlo en tres segmentos. El pliegue central se encuentra aproximadamente a 11-15 cm del margen anal y coincide con el límite del repliegue peritoneal. Las tres áreas clásicas de división del recto serían de proximal a distal: tercio superior (entre 15 y 11 cm), tercio medio (entre 10 y 6 cm) y tercio inferior (entre 5 y 2 cm). El manejo terapéutico puede variar en función de la región en que asiente el componente dominante del tumor.

El drenaje linfático del recto se analiza mayoritariamente a través de los ganglios que acompañan a las venas hemorroidales superiores y su transición a la vena mesentérica inferior [3] (Figura 1.1). El tercio medio e inferior del recto drena a través de los ganglios de los vasos perirrectales en los ganglios iliacos internos. La parte más distal del recto y la parte superior del canal anal son recogidas por plexos de

los vasos pudendos y finalmente drenan a los ganglios de las iliacas internas. Hay que tener en cuenta, que los tumores situados en el canal anal también pueden metastatizar en los ganglios inguinales superficiales.

Figura. 1.1. Anatomía del recto y principales vías de drenaje linfático [3].



Los ganglios perirrectales situados por encima del pliegue medio del recto drenan exclusivamente a través de los ejes vasculares de las hemorroidales superiores.

Por debajo de este nivel algunos linfáticos pasan al pedículo rectal lateral, y están asociados a los de la hemorroidal media, fosa obturatriz, ganglios de la hipogástrica (iliaca interna) e ilíaca común. Además existe abundante plexo linfático en el septo recto-vaginal en la mujer y a lo largo de la fascia de Denonvilliers en el varón. Todos los tejidos extraperitoneales, y en concreto el mesorrecto, tienen drenaje linfático propio.

Alrededor del 90% de los cánceres de recto corresponden a adenocarcinomas, aunque también pueden aparecer otros tipos histológicos menos frecuentes como son carcinomas epidermoides, leiomiomas, tumores carcinoides, melanomas y linfomas. Los adenocarcinomas se suelen subclasificar en tres grados: bien, moderada y pobremente diferenciados; siendo los adenocarcinomas moderadamente diferenciados los más frecuentes.

1.1.3 DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Los tumores rectales sintomáticos se suelen asociar típicamente a rectorragia y tenesmo, siendo común la disminución en el calibre de las heces. El tacto rectal ha sido el método más utilizado para evaluar el estadio tumoral y debe ser la primera maniobra diagnóstica a considerar.

El diagnóstico de certeza del cáncer de recto se establece por recto-sigmoidoscopia con toma de biopsia y confirmación histológica de la lesión sospechosa. En los pacientes diagnosticados de cáncer rectal es fundamental descartar la presencia sincrónica de otras lesiones en otras localizaciones del colon, lo que obliga a una evaluación completa del colon mediante colonoscopia flexible.

El pronóstico del cáncer de recto y la determinación del enfoque terapéutico está relacionado con el grado de penetración del tumor en la pared intestinal, la presencia o ausencia de afectación ganglionar y la existencia de metástasis a distancia. Por este motivo, es fundamental establecer tras el diagnóstico clínico de sospecha y su confirmación histológica, una estadificación clínico-patológica exhaustiva y rigurosa.

Tabla 1.1. Tabla clasificación cáncer de recto según 6ª edición TNM.

CANCER COLORRECTAL	TNM 6° edición
Tumor Primario (T)	Estadios
Tx: no puede evaluarse el tumor primario	Estadio 0
T0: no hay señales del tumor primario	Tis N0 M0
T1: tumor que invade la lámina propia o la submucosa	Estadio I
T2: tumor que invade la muscularis propia o subserosa	T1-2 N0 M0
T3: tumor que atraviesa la serosa (grasa perirrectal)	Estadio IIA
T4: tumor que invade estructuras adyacentes	T3 N0 M0
Ganglios linfáticos regionales (N)*	Estadio IIB
Nx: no pueden evaluarse ganglios linfáticos regionales	T4 N0 M0
N0: no hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales	Estadio IIIA
N1: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales	T1-2 N1 M0
N2: metástasis en ≥4 ganglios linfáticos regionales	Estadio IIIB
Metástasis a distancia (M)	T3-4 N1 M0
Mx: no pueden evaluarse metástasis a distancia	Estadio IIIC
M0: no hay metástasis a distancia	Cualquier T N2 M0
M1: metástasis a distancia	Estadio IV
	Cualquier T N M1

*Ganglios linfáticos regionales del recto: Ganglios mesorrectales perirrectales, mesentéricos del sigma, mesentéricos inferiores, laterales, presacros, iliaca interna, promontorio sacro, iliaca interna, hemorroidal superior rectal, hemorroidal rectal media, hemorroidal rectal inferior.

La estadificación del cáncer de recto sigue las reglas generales del sistema TNM, que para la descripción de la extensión anatómica de la enfermedad se basa en la evaluación de tres componentes: T: la extensión del tumor primario; N: la ausencia o presencia y extensión de las metástasis regionales linfáticas y M: la presencia o ausencia de metástasis a distancia.

Esta categorización se realiza según los criterios de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en cuya 6° edición [4] establece la clasificación por estadios del cáncer de recto como se especifica en la Tabla 1.1.

La estadificación clínica (cTNM) se utiliza fundamentalmente para decidir el tratamiento inicial más adecuado en particular para identificar los tumores localmente avanzados que necesitan terapia

neoadyuvante. El estadio clínico se basa en los hallazgos de la exploración física, analítica, endoscópica y en los estudios de imagen.

Algunos autores postulan que para homogeneizar los resultados de los diferentes estudios, sería conveniente añadir el método de imagen utilizado para la estadificación tumoral mediante un prefijo, al igual que se hace con la ecografía endorrectal (uTNM), y proponen añadir el prefijo “ct” o “mr” al estadio TNM si se ha utilizado la TAC o la RMN respectivamente [5].

El estadio patológico definitivo (pTNM) se determina tras la cirugía y el examen anatómo-patológico del espécimen quirúrgico. Este análisis debe ser minucioso y registrar: la histología, el grado de diferenciación tumoral, el número de ganglios linfáticos extirpados, el número de ganglios con metástasis, las distancias y estado de los márgenes quirúrgicos (proximal, distal y radial) y el grado de regresión tumoral en tumores que hayan recibido tratamiento neoadyuvante con quimioirradiación preoperatoria. En estos casos, se recomienda añadir el prefijo “y” (yatrogénico) al estadio pTNM (ypTNM) para diferenciarlos de aquellos que han sido sometidos directamente a resección quirúrgica sin ningún tipo de terapia neoadyuvante.

El estadio patológico es el factor pronóstico más importante en los pacientes con cáncer de recto y es de gran utilidad para hacer una estimación de las probabilidades de control de la enfermedad a largo plazo. Además, permite determinar la necesidad o no de tratamiento adyuvante.

Las Guías de Diagnóstico y Tratamiento de los Tumores Malignos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, recomiendan la siguiente secuencia diagnóstica:

A. Diagnóstico de certeza:

- Recto-sigmoidoscopia con biopsia.

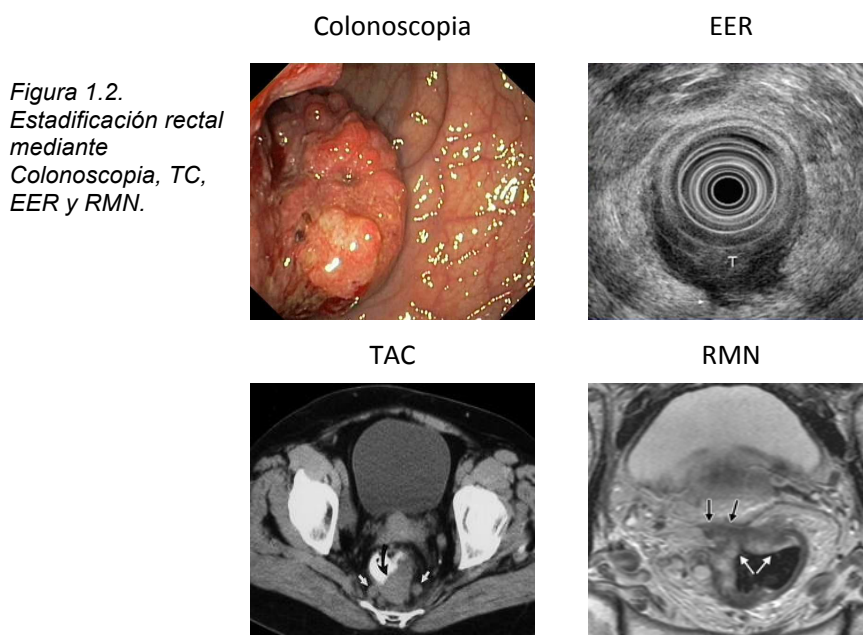
B. Diagnóstico de extensión:

- Analítica sanguínea con hemograma, perfil bioquímico y coagulación.
- Determinación de marcadores tumorales (CEA).
- TAC tóraco-abdomino-pélvico.
- Ecografía endorrectal (EER) / RMN endorrectal.
- Tomografía por emisión de positrones (PET) en casos seleccionados.

La Figura 1.2. muestra imágenes de estadificación rectal mediante Tomografía Computerizada, Ecografía Endorrectal y Resonancia Magnética Nuclear.

La precisión de la Tomografía Computerizada (TAC) para predecir el grado de afectación mural en profundidad (T) está en torno al 73% y para determinar la afectación ganglionar (N) en torno al 66%. La principal limitación de la TAC es que no permite diferenciar las distintas capas de la pared rectal y en ocasiones discrimina inadecuadamente la afectación de la grasa perirrectal. Así mismo, la afectación ganglionar sólo se puede identificar en caso de adenopatías con un cierto tamaño (>1 cm), de manera que se asume una incertidumbre diagnóstica para ganglios más pequeños. Por el contrario, la TAC es útil para determinar la posible afectación de

órganos vecinos, así como la diseminación hematógica a distancia [6, 7].



La pared rectal se visualiza con la Ecografía Endorrectal (EER) como una alternancia de capas hiper e hipoeecogénicas que corresponden a su arquitectura histológica. Se pueden distinguir 5 líneas en la pared rectal: las dos primeras corresponden a la mucosa, la tercera a la submucosa, la cuarta a la muscular propia y la quinta a la grasa perirrectal. La EER alcanza una precisión para determinar el estadio T entre el 70 y 90% con una media del 84% [6-8]. La fiabilidad es menor para los T2 y para los tumores más distales [9].

La EER tiene una interpretación subjetiva que dificulta la comparación de estudios y resultados entre grupos asistenciales. Existen trabajos que han estudiado la variabilidad entre distintos

observadores, siendo la concordancia buena para los tumores T3, pero menor para las lesiones T1 y T2 [10, 11]. En cuanto a la afectación ganglionar, la EER tiene una precisión del 73% (44–87%), superior al TAC, y equivalente a la RMN. Sin embargo, se acepta como limitación intrínseca a la técnica que la EER podría no detectar ganglios afectados por micrometástasis y que tiene un valor limitado en las lesiones circunferenciales estenosantes [12].

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es superior en definición de partes blandas a la TAC y consigue una precisión del 82% para el grado de invasión en profundidad y del 74% para la detección de afectación ganglionar [8]. Sin embargo, no se definen adecuadamente las capas de la pared rectal y tiene dificultades en establecer el diagnóstico diferencial de la naturaleza de la adenomegalia. En los últimos años, con la implantación de la RMN con bobina endorrectal, se ha conseguido una mayor precisión diagnóstica en la estadificación T y N, equiparándose en sensibilidad y especificidad a la EER [7]. Este avance en la precisión diagnóstica de la RMN, se manifiesta principalmente en la discriminación del grado de afectación en profundidad dentro de la pared rectal y en la exactitud casi milimétrica del margen de resección circunferencial estimable, lo cual es de enorme utilidad para la re-estadificación previa a la resección quirúrgica. En la determinación de la afectación ganglionar, la RMN posee una sensibilidad limitada para detectar adenopatías patológicas, ya que clásicamente se ha basado en la medición de su tamaño, no existiendo un consenso claro en los criterios de malignidad.

Recientemente, se ha intentado superar esta dificultad mediante la utilización de nuevos contrastes paramagnéticos que incluyen

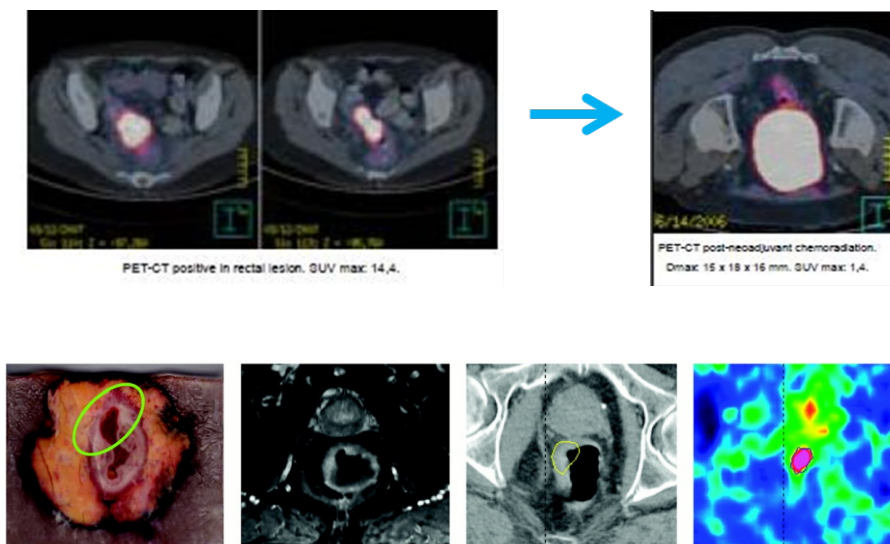
micropartículas derivadas del hierro, que son captadas exclusivamente por el sistema reticuloendotelial de los ganglios linfáticos sanos, lo que permite diferenciarlos de los ganglios colonizados por el tumor.

En la actualidad la estadificación mediante PET-TAC en el cáncer de recto, que se desarrollará en extenso más adelante, no se encuentra dentro de los protocolos convencionales, aunque mejora la estadificación completa al diagnóstico con una alta especificidad para la estadificación ganglionar (96%) y en la afectación ganglionar extrapélvica superior a la TAC sola [14], lo que permite modificar en un 17% de los casos el manejo terapéutico del paciente [13].

Con respecto a la valoración del tamaño tumoral, la captación del SUV_{máx.} pudiera indicar mal pronóstico en relación a los valores registrados [15]. Además, parece una variable útil como marcador de valoración de respuesta al tratamiento neoadyuvante [16]. También ha mostrado su valor en cuanto al diagnóstico y evaluación o seguimiento de recidivas loco-regionales [17-19].

En conclusión, la EER es probablemente en la actualidad el método diagnóstico más eficiente para la estadificación clínica locorregional de los tumores de recto. Con una sensibilidad y especificidad sólo comparable con la RMN endorrectal, pero más barata y sencilla de realizar. Tan sólo cabe destacar como inconvenientes la variabilidad interobservador, junto con una posible infraestadificación, especialmente en la categoría ganglionar, y la imposibilidad de realizar una valoración completa en los tumores estenosantes no franqueables por el transductor o situados en el tercio superior del recto (>10 cm del margen anal).

Figura 1.3. Estadificación inicial y re-estadificación preoperatoria mediante PET-TAC.



Por último, hay que recordar que la re-estadificación tras tratamiento quimiorradioterápico previo a la cirugía plantea problemas de interpretación con cada una de las pruebas descritas debido a la fibrosis reparadora y al edema radioinducido de los tejidos tratados. Esta es la razón por la que la valoración de la respuesta a este segmento terapéutico (descenso de estadificación o *downstaging*) se reserve a la descripción de los hallazgos quirúrgicos y a la estadificación patológica definitiva. En este sentido, la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), y los actuales híbridos (PET-TAC y PET- RMN), podrían aportar información discriminadora para evaluar la respuesta clínico-radiológica tras el tratamiento neoadyuvante con quimioirradiación preoperatoria que comentaremos de forma más exhaustiva más adelante (Figura 1.3). Estos datos reflejan que el PET (PET-TAC) puede ser una herramienta potencialmente muy útil para la cuantificación y determinación de la respuesta tumoral previamente a la cirugía, así como un elemento fundamental dentro

del estudio de extensión para la detección de metástasis ocultas a distancia [15].

1.2 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO

El manejo terapéutico del cáncer de recto localmente avanzado ha experimentado un desarrollo extraordinario durante las últimas décadas. Hasta la década de los 80 la cirugía exclusiva permanecía como el tratamiento de primera elección, pero a pesar de lograr resecciones radicales, un porcentaje significativo de pacientes (20-50%) desarrollaban posteriormente recidiva pélvica [20, 21].

Los resultados comunicados por grupos cooperativos norteamericanos y europeos han establecido que un abordaje terapéutico multidisciplinar que incluya radioterapia con o sin quimioterapia concomitante, resección quirúrgica y quimioterapia adyuvante; obtiene resultados significativamente superiores a la cirugía exclusiva en términos de control definitivo del cáncer de recto.

1.2.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía constituye un pilar decisivo del tratamiento radical del cáncer de recto. Su objetivo es resecar el tumor macroscópico con unos adecuados márgenes de seguridad (proximal, distal y radial), así como los tejidos con alto de riesgo de afectación microscópica, fundamentalmente las áreas ganglionares regionales y la extensión perirrectal. Varios estudios han demostrado que la experiencia del cirujano en la resección del cáncer colorrectal es una variable independiente reconocible en los resultados evolutivos del tratamiento [22].

Se pueden distinguir dos abordajes quirúrgicos principales: la resección rectal anterior (resección rectal del tumor con margen de seguridad y anastomosis término-terminal) y la amputación abdómino-perineal (extirpación completa del recto y complejo esfinteriano anorrectal con reparación funcional mediante colostomía).

Por regla general, los tumores localizados en tercio medio y superior son candidatos a una resección anterior, mientras que los de tercio inferior requieren una amputación abdómino-perineal para asegurar la radicalidad de los márgenes.

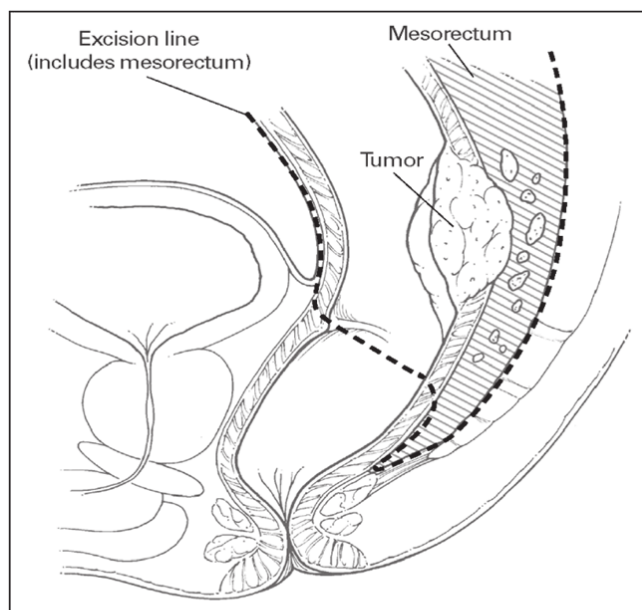
No obstante, con los avances en instrumentación quirúrgica y la tendencia a márgenes de resección más económicos, es posible en algunos pacientes seleccionados llevar a cabo procedimientos de resección anterior baja o ultrabaja con anastomosis término-terminal, salvaguardando así la funcionalidad del esfínter anorrectal. Estos pacientes deben seleccionarse entre los que posean previamente una correcta funcionalidad del esfínter anal antes de considerar las opciones quirúrgicas de preservación esfinteriana. Factores clínicos como la edad, la anatomía pélvica, el sexo y la comorbilidad pueden afectar a la idoneidad del paciente para llevar a cabo una cirugía de preservación esfinteriana.

Los pacientes con afectación patológica de la grasa perirrectal y/o la presencia de afectación ganglionar presentan una supervivencia a los 5 años entre el 30 y 50% tras cirugía exclusiva, y la tasa de recidiva locorregional se ha situado históricamente entre el 15-45% según las publicaciones. Por ello, la necesidad de obtener márgenes de resección seguros ha sido una constante en la cirugía del cáncer de recto. Se estableció inicialmente que 5 cm de margen longitudinal

era una medida de seguridad adecuada [23]. Posteriormente, estudios patológicos y clínicos han hecho pensar que puede ser suficiente un margen distal de 2 cm sin que ello aumente significativamente la incidencia de recidiva loco-regional, ya que se ha descrito que la propagación distal intramural del tumor rara vez supera los 15 mm desde el polo tumoral inferior [24, 25]. La reducción de este margen distal ha dado lugar a un aumento significativo de la probabilidad de preservación del esfínter tras procedimientos quirúrgicos radicales.

Durante los años 80 varios estudios se interesaron sistemáticamente por la extensión lateral del tumor y la necesidad de asegurar un margen circunferencial de resección adecuado. Los estudios histopatológicos de Quirke señalaron un aumento significativo de la tasa de recidiva local en los pacientes con afectación tumoral del margen radial (79%) respecto de los que no tenían dicha extensión (10%), indicando que el mesorrecto era un lugar anatómico de alto riesgo de recidiva [26].

*Figura 1.4.
Límites
quirúrgicos de la
resección
mesorrectal total
(TME).*



A partir de estos hallazgos, se extendió el concepto de resección mesorrectal completa (TME, Total Mesorectal Excision), que consiste en la disección-escisión en bloque del recto con el mesorrecto que lo recubre, incluyendo la fascia visceral pélvica con toda el área circunferencial perirrectal (Figura 1.4). Se presentó una serie de 115 pacientes con cáncer de recto tratados con resección anterior y TME en los que la tasa de recidivas fue del 2,6% a los 4 años.

En términos generales, se acepta que la tasa de recidiva local después de TME a 5 años en cáncer de recto en estadios iniciales oscila entre el 4 y el 8% en series de grupos quirúrgicos expertos. Diversas experiencias institucionales que han incorporado la TME como tratamiento convencional en su protocolo quirúrgico para cáncer de recto han informado de tasas mínimas de recurrencia local (4-7%) y una mejora en la supervivencia global, acercándose al 80-85% para el estadio II y al 65-70% para el estadio III de la enfermedad [27-29]. La presencia de infiltración tumoral del margen circunferencial es más frecuente cuando se realiza una amputación abdomino-perineal que cuando se lleva a cabo una resección anterior, siendo esta diferencia todavía más marcada en los casos de tumores localizados en el tercio distal del recto, lo que podría explicarse por la dificultad que supone la disección del mesorrecto a ese nivel [30, 31].

Por último, en pacientes muy seleccionados (T1-T2N0, tumores menores de 4 cm que afecten a menos del 40% de la circunferencia, adenocarcinomas bien diferenciados, márgenes quirúrgicos negativos y ausencia de infiltración perivascular o perineural); puede plantearse la resección local endorrectal exclusiva como alternativa preservadora de esfínter [32], la cual ha mostrado unos resultados

similares en cuanto a control local a la realización de una resección anterior. La resección endorrectal debe ser completa alcanzando el espesor de la grasa perirrectal y es importante que el tumor se extirpe en una sola pieza con un mínimo de un 1 cm de margen y sin fragmentación, de modo que se pueda realizar una evaluación rigurosa de los márgenes. La incapacidad para determinar la existencia de afectación ganglionar cuando se utiliza esta técnica quirúrgica puede condicionar una subestadificación patológica de la enfermedad, ya que se han descrito metástasis ganglionares en el 5-10% de los tumores T1 y en el 20-35% de las lesiones T2. Aunque los resultados son excelentes en los pT1, alcanzando un control local superior al 95% y una supervivencia global entorno al 90% a 5 años [33, 34], se está planteando la necesidad de añadir tratamiento adyuvante (radioterapia \pm quimioterapia) en los tumores pT2 tratados con resección endorrectal que presenten algún factor pronóstico desfavorable [35-37].

1.2.2 TERAPIA ADYUVANTE: RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

La radiosensibilidad del cáncer de recto es un hecho bien conocido con origen en la práctica asistencial y validado por años de experiencia clínica y publicaciones con resultados alentadores. El modelo clínico probablemente más fiable para investigar este aspecto es la evaluación del descenso de estadificación patológica en ensayos controlados que emplean radioterapia preoperatoria.

La adición de quimioterapia (QT) al tratamiento radioterápico ha tratado de aumentar la tasa de respuestas objetivas, medidas en escalas de regresión histológica (TRG).

Este hecho se apoya en los modelos teóricos de modulación y, de un modo muy evidente, en los resultados clínicos obtenidos con quimioirradiación preoperatoria: con radioquimioterapia se han conseguido tasas de respuesta patológicas completas (pT0) del 15–35% mientras que con radioterapia exclusiva oscilan entre 0–10%. Esta observación, junto con la evidencia previa de que la radioterapia postoperatoria con 5-Fluorouracilo simultáneo en infusión continua, mejora significativamente la supervivencia en estadios B2-C respecto a radioterapia exclusiva postoperatoria permiten sugerir que si el cáncer de recto es relativamente sensible a radioterapia exclusiva, lo es mucho más a la radioquimioterapia concomitante.

Los objetivos de los esquemas de tratamiento adyuvante son múltiples. El principal es el de aumentar el control local y la supervivencia global. El descenso de estadificación con la finalidad de facilitar la cirugía conservadora de esfínter anorrectal es el otro objetivo clínicamente valioso de los programas terapéuticos de neoadyuvancia. Es posible especular que ambos objetivos estén ligados a un efecto de disminución de la siembra celular tumoral (local y sistémica) inducido por la quimioirradiación.

1.2.2.1 RADIOTERAPIA +/- QUIMIOTERAPIA POSTOPERATORIA

Ante los modestos resultados de control local (50-60%) y de supervivencia global a los 5 años (20–50%) en cáncer de recto localmente avanzado (estadios B y C de Dukes) tratados con cirugía exclusiva en 1975, se desarrollaron varios estudios en los años 80 y 90. El *Gastrointestinal Tumor Study Group* (GITSG 7175) [38, 39] y el *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG-Mayo 794751) [40] mostraron una diferencia significativa en supervivencia libre de

enfermedad y supervivencia global favorable al tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia (54% vs. 27%). Sin embargo los estudios NSABP R-01 y R-02 (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) [41] sólo observó beneficio en el incremento del control local (8% vs. 13%; $p=0,02$). Así en 1990, la Conferencia de Consenso del *National Institute of Health* norteamericano [1] recomendó el tratamiento adyuvante con la combinación de radioterapia y quimioterapia tras cirugía radical en cáncer de recto localmente avanzado (estadios II y III), apoyado por la opinión del panel de expertos y en los resultados de los estudios clásicos. También se especificó que en cáncer de recto no sólo se debe tener en cuenta la supervivencia libre de enfermedad y global, sino también el control local como evento clínicamente significativo, ya que la recidiva loco-regional es frecuente en estos tumores y supone una gran morbilidad para el paciente sin tratamiento eficaz después de su aparición.

Por otro lado, se desarrollaron estudios para determinar el esquema más activo y menos tóxico de quimioterapia combinado con radioterapia (NCCTG 864751) [42], resultando la administración de 5-FU en infusión continua superior a la administración en *bolus*, tanto en tasas de recaída (de 47% a 37%; $p=0,01$) y de metástasis (de 40% a 31%; $p=0,03$), y con beneficio global en supervivencia global a los 4 años del 10% (70% vs. 60%).

1.2.2.2 RADIOTERAPIA +/- QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA

Mientras en el entorno norteamericano se fue instaurando la recomendación de quimio-irradiación postoperatoria, paradójicamente la tradición clínica europea se ha consolidado en el

uso de radioterapia preoperatoria. Múltiples estudios prospectivos aleatorizados y transnacionales han identificado desde los años 80 beneficios clínicos de esta secuencia de tratamiento en el control de la enfermedad. El interés oncológico de la radioterapia preoperatoria se asienta en dos efectos de potencialidad terapéutica al margen de incrementar el control locoregional y la supervivencia: inducir una reducción morfológica de la lesión tumoral que facilite márgenes para una cirugía radical y promover la cirugía con intención preservadora de la función esfinteriana sin detrimento de la eficacia oncológica.

Los estudios suecos fueron [43] [44] [45] pioneros en comparar la radioterapia preoperatoria exclusiva administrada en un curso rápido (25 Gy en 5 fracciones de 5 Gy), seguida de cirugía entre los días 1 a 7 tras finalizar la radioterapia frente a cirugía exclusiva. Sus resultados demostraron un tiempo libre de recaída significativamente superior en los tratados con radioterapia debido principalmente a la disminución de las recidivas locales (12% vs. 25%, $p < 0,001$), identificando un beneficio absoluto del 10% en la supervivencia global para la radioterapia preoperatoria (58% vs. 48%, $p = 0,004$) y un incremento en la supervivencia cáncer-específica del 74% en el tratamiento preoperatorio respecto al 65% con la utilización de cirugía exclusiva ($p = 0,002$). Un dato interesante observado en el grupo de radioterapia fue una tasa significativamente más elevada de mortalidad y morbilidad postquirúrgica, que en el primer estudio se asoció a una técnica inadecuada de radioterapia, y que en estudios posteriores fue modificada sin aparecer de nuevo estos resultados.

Una síntesis de actualización del tratamiento multimodal interpreta que estos datos habían conseguido demostrar que el uso de radioterapia previa a la cirugía incrementaba el control local y la

supervivencia sin aumento de la mortalidad postoperatoria, gracias a la mejora de las técnicas de irradiación. Sin embargo, las nuevas técnicas de escisión mesorrectal completa (TME) competían en resultados con la estrategia descrita [46], sugiriendo que la TME por sí sola era suficiente para lograr tasas de recurrencia local insignificantes. Pero el ensayo multicéntrico holandés fase III (CKVO 95-04) [47] demostró que la recurrencia local disminuía significativamente cuando se añadía radioterapia a TME (2,4% vs. 8,2%, $p<0,001$), con una supervivencia global similar (82% a 2 años).

El estudio Lyon 90-01 [48] analizó la importancia del intervalo entre la finalización de la radioterapia preoperatoria y la cirugía para lograr un mayor grado de respuesta tumoral en el espécimen quirúrgico. Se comparó 39 Gy en 13 fracciones con cirugía a las dos semanas frente a cirugía programada a las 6–8 semanas. La tasa de respuestas patológicas completas fue del 7% frente al 14% y el descenso de estadificación – *downstaging* – fue del 10% versus el 26% ($p=0,007$).

En radioterapia preoperatoria, la dosis total de irradiación es también un parámetro de importancia crítica para inducir efectos evaluables en términos de descenso de estadificación del cáncer de recto. Diversos estudios han señalado el impacto de la escalada de dosis en la tasa de respuestas patológicas completas [49-51]. En una revisión de los pacientes tratados en el *Princess Margaret Hospital*, que recibieron dosis totales de 40 Gy, 46 Gy, ó 50 Gy en 2 Gy/fracción junto con 5-FU en infusión continua [52]. Las dosis de 46 ó 50 Gy fueron significativamente más efectivas que 40 Gy, pero no se objetivaron diferencias significativas entre administrar 46 ó 50 Gy.

Se han publicado dos metaanálisis en los que se intenta explorar el beneficio derivado del tratamiento con radioterapia preoperatoria en el cáncer de recto. Cammá y cols. [53] incluyen un total 14 estudios aleatorizados con más de 6.000 pacientes, que comparaban radioterapia preoperatoria seguida de cirugía frente a cirugía exclusiva. Concluye que la radioterapia preoperatoria reduce significativamente el riesgo de muerte a 5 años ($OR=0,84$ ($IC_{95\%}: 0,72-0,98$)), la mortalidad específica por cáncer ($OR=0,71$ ($IC_{95\%}: 0,61-0,82$)) y la recurrencia local ($OR=0,49$ ($IC_{95\%}: 0,38-0,62$)), no detectando diferencias significativas en la tasa de metástasis. Otro valioso meta-análisis del *Colorectal Cancer Collaborative Group* (CCCG) [54] analizó individualmente 8.507 pacientes de 22 estudios aleatorizados en los que se estudiaba el componente de irradiación adyuvante, pre o postoperatoria frente a cirugía exclusiva. Los resultados identifican tan sólo un beneficio marginal en supervivencia para la radioterapia adyuvante respecto a cirugía exclusiva (62% vs. 63%, $p=0,06$). El riesgo de recidiva local es significativamente inferior con radioterapia pre ($p=0,00001$) y post ($p=0,002$), respecto a cirugía exclusiva. La mortalidad por cáncer de recto fue inferior en pacientes que recibieron radioterapia preoperatoria (45% vs. 50%, $p=0,0003$), pero la mortalidad global antes del año de finalizar el tratamiento aumentó (8% vs. 4%, $p< 0,0001$). La conclusión de los investigadores fue que esquemas de irradiación preoperatoria que superen dosis biológicas efectivas de 30 Gy reducen significativamente el riesgo de recidiva local y la muerte por cáncer de recto. Así mismo, la radioterapia postoperatoria también reduce, aunque en menor medida, el riesgo de recidiva local.

1.2.2.3 QUIMIO-RADIOTERAPIA PREOPERATORIA VS. POSTOPERATORIA

No existen datos concluyentes que establezcan una superioridad firme, en términos de supervivencia, de esquemas neoadyuvantes de quimiorradiación preoperatoria sobre postoperatoria o viceversa. Tres ensayos aleatorizados han intentado evaluar este aspecto estratégico y terapéutico en cáncer de recto (RTOG 94-01/INT 0417 y NSABP R-03 [55] fueron interrumpidos precozmente por reclutamiento inadecuado). El ensayo fase III que ha aportado información más rigurosa e influyente es el estudio randomizado y multicéntrico del grupo alemán CAO/ARO/AIO-94 [56], en el que sobre 823 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado T3-4/N+ se interpretó que el esquema preoperatorio muestra un descenso significativo de la tasa de fracaso local pélvico (6% vs. 13%, $p=0,02$), mejor tolerancia tanto aguda (27% vs. 40%) como tardía (14% vs. 24%) y un incremento en la preservación esfinteriana en pacientes con alto riesgo de amputación abdomino-perineal 39% en el grupo preoperatorio vs. 19% en el postoperatorio ($p=0,004$), aunque con valores de supervivencia similares tanto en tasa de metástasis a distancia (36% vs. 38%), supervivencia libre de enfermedad (68% vs. 65%) y supervivencia global (76% vs. 74%).

En conclusión, hay que señalar que en los últimos diez años, la tendencia dominante en el desarrollo terapéutico del cáncer de recto, tanto en Europa como en Norteamérica, ha sido la utilización de radioterapia fraccionada preoperatoria junto con quimioterapia concomitante y cirugía programada de forma diferida. El objetivo de la quimiorradiación preoperatoria continúa siendo contribuir al máximo control local y supervivencia, aunque se añaden como

elementos interesantes de análisis selectivo la evaluación del descenso de estadificación (*downstaging*) y de tamaño (*downsizing*), su influencia potencial sobre la práctica quirúrgica en términos de preservación esfinteriana y la identificación de pacientes portadores de tumores radioquimiorresistentes.

1.2.2.4 FLUOROPYRIMIDINAS ORALES, OXALIPLATINO, IRINOTECAN

El 5-Fluoracilo (5-FU) se ha utilizado clásicamente desde hace más de 40 años de forma concomitante a la radioterapia en el cáncer de recto debido a sus propiedades como agente tumoricida y radiosensibilizante. Los resultados descritos en esquemas adyuvantes se han extrapolado a los programas de neoadyuvancia, siendo su administración a dosis bajas mediante infusión continua intravenosa el enfoque preferido como tratamiento convencional.

En los últimos años, se han desarrollado nuevas formas orales de quimioterapia, generalmente derivados de las fluoropirimidinas (Tegafur, UFT, Capecitabina), con el fin de reducir costes, aumentar la accesibilidad para los pacientes y evitar los inconvenientes asociados a las infusiones intravenosas prolongadas. Se ha comprobado que alcanzan niveles terapéuticos en las células tumorales, siendo de gran interés para diseñar nuevos esquemas de tratamiento en combinación con radioterapia externa en programas neoadyuvantes de cáncer de recto. El Tegafur (ftorafur, (1-(2-tetrahidrofuramil))-5-fluorouracil) es una fluoropirimidina oral que se administra como fármaco proactivo, y que tras su paso por el hígado, se metaboliza a 5-Fluoracilo, presentando unos niveles plasmáticos máximos a las 1-3 horas de su administración y una biodisponibilidad del 100%. Diversos autores han comunicado su experiencia con la

utilización de Tegafur en cáncer gastro-intestinal con resultados prometedores.

Calvo y cols., han publicado la serie institucional del H.G.U. Gregorio Marañón, en la que se comparaba un esquema convencional de quimioirradiación preoperatoria basado en 5-FU en infusión continua intravenosa con otro programa neoadyuvante utilizando Tegafur a dosis altas (1200 mg/día v.o. todos los días de irradiación, incluyendo fines de semana). El índice de downstaging-T fue del 46% en el grupo de 5-FU y del 53% en el de Tegafur, mientras que la tasa de respuestas patológicas completas fue del 2,3% vs. 6,9% respectivamente [57]. En una reciente actualización de esta serie de pacientes tratados con Tegafur, se ha comunicado un índice global de downstaging del 68%, con un 8% de respuestas patológicas completas (pT0) y un 47% de casos con residuo tumoral microscópico en el espécimen quirúrgico (pTmic) [58].

Dentro de este mismo grupo farmacológico, la Capecitabina es una nueva fluoropirimidina oral proactiva, fácilmente absorbida en el tracto gastrointestinal y que imita la eficacia del 5-FU en infusión continua intravenosa [59]. La Capecitabina requiere la presencia de la enzima timidina fosforilasa (TP) para su conversión a la forma activa de 5-FU. Esta enzima está presente en mayor concentración en las células tumorales, en particular en el cáncer colorrectal, que en los tejidos normales, lo que potencialmente crea una ventaja terapéutica en comparación con el 5-FU intravenoso [60]. La dosis máxima tolerable (MTD) de la Capecitabina concomitante a la radioterapia es de 1000mg/m²/12h, recomendándose generalmente una dosis de 825mg/m² 2 veces al día durante todo el tratamiento de irradiación. La utilización de Capecitabina en combinación con

radioterapia ha mostrado tasas de respuestas similares o superiores al 5-FU y, por lo tanto, este fármaco parece prometedor para generar nuevos esquemas de tratamiento neoadyuvante [61-63]. Estudios fase II han constatado la eficacia de esta fluoropirimidina oral junto con radioterapia en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto, mostrando una tasa máxima de respuestas del 80% y un índice de esterilizaciones tumorales en la pieza quirúrgica entorno al 20% [62-66]. La aparición de diarrea aguda, estomatitis y neutropenia son habituales, aunque algo menos frecuentes que con 5-FU; sin embargo, la incidencia de síndrome de mano/pie es mayor con Capecitabina [67].

Se asume que en el abordaje del cáncer de recto localmente avanzado, con un planteamiento terapéutico óptimo de quimioirradiación preoperatoria basada en 5-FU y resección mesorrectal total, la tasa de recidiva local permanece en el 5-10% y las metástasis a distancia se mantienen en el 25-30% de los pacientes, por lo que parece imperativo admitir que se debe intentar mejorar la eficacia del tratamiento.

Recientemente, se ha explorado la posibilidad de introducir nuevos agentes quimioterápicos con eficacia demostrada en cáncer colorrectal metastásico, como Oxaliplatino o Irinotecan, en combinación con 5-FU o Capecitabina dentro de programas de quimio-irradiación simultánea preoperatoria, con resultados preliminares muy prometedores desde el punto de vista de la tolerancia y tasa de respuestas patológicas completas observadas [68], [69-72].

Los primeros datos de los estudios fase I y II sugieren que el Oxaliplatino a dosis de 50-60 mg/m² junto con capecitabina a dosis

de 825-1.000 mg/m² dos veces al día se pueden combinar con seguridad con el tratamiento radioterápico pélvico, presentando una incidencia de toxicidad grado 3 aceptable con un porcentaje de descenso de estadificación de hasta un 70% y tasas prometedoras de respuestas patológicas completas (entre el 20-30%) [70] [71] [73-77]. El Irinotecán en combinación con capecitabina más radioterapia también ha demostrado ser un esquema eficaz y bien tolerado en estudios fase I y II [51, 78]. Ambos fármacos han demostrado un aumento significativo en la supervivencia libre de enfermedad cuando se asocia a 5-FU como tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal [51, 79-82].

Actualmente, nuevos esquemas de quimioirradiación preoperatoria utilizando combinaciones innovadoras que incorporan fármacos dirigidos a dianas biológicas (Cetuximab, Bevacizumab) junto a citostáticos de probada eficacia (Capecitabina, Oxaliplatino, Irinotecan) están siendo evaluados en estudios fase I y II [83] [84-87].

En este sentido, el Oxaliplatino ha demostrado ser uno de los agentes más activos y eficaces contra el cáncer colorrectal. Recientes estudios han comunicado sus resultados iniciales utilizando diferentes esquemas de neoadyuvancia incluyendo Oxaliplatino para el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado [64, 70, 74, 77, 88, 89], entre los que cabe destacar dos ensayos multicéntricos fase II europeos [73, 89] donde se observan tasas de respuestas patológicas completas (ypT0) del 19% y alrededor del 75% de intensos respondedores (TRG 3-4). El 90% de los pacientes recibieron dosis plenas un perfil de toxicidad de diarrea grado 3-4 en el 18% y la neuropatía grado 3 (1%). Un estudio fase III analizó el efecto del Oxaliplatino administrado de forma concomitante

con radioterapia y quimioterapia basada en 5-FU y sus resultados mostraron un mayor índice de toxicidad grado 3-4 para el grupo tratado con Oxaliplatino (24% vs. 8%), sin embargo se observó una tasa similar de respuestas patológicas completas del 16%, aunque se necesite mayor seguimiento para evaluar el objetivo primario del estudio que es la supervivencia [70, 90].

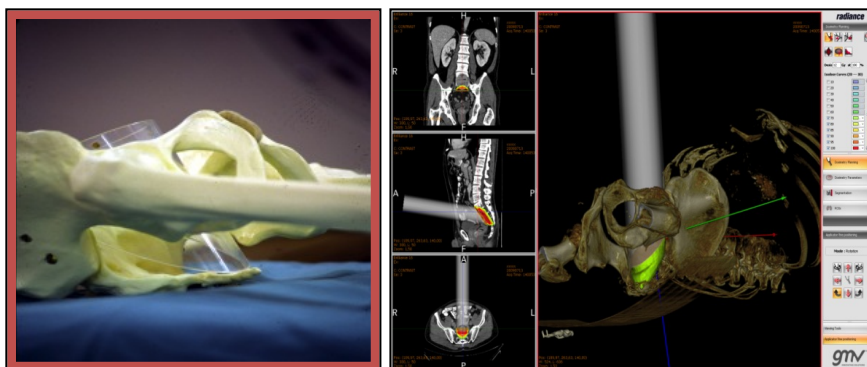
En conclusión, a pesar de que en los últimos años se han multiplicado la publicación de estudios utilizando nuevos esquemas de quimiorradiación preoperatoria incorporando fármacos de probada eficacia en el cáncer colorrectal, como pueden ser Capecitabina, Oxaliplatino, Irinotecan, Cetuximab, Bevacizumab, etc, la mayoría de estos ensayos no dejan de corresponder a series institucionales prospectivas o a estudios fase I o II, los cuales nos aportan su experiencia y resultados, y animan a diseñar futuros ensayos randomizados que consigan cambiar el “*standard of care*”. El modelo clínico neoadyuvante del cáncer de recto permite, dentro de su complejidad asistencial, evaluar diferencias potenciales en efectos locales de respuesta tumoral y su traslación o no a un posible impacto sobre la evolución clínica de la enfermedad (patrones de progresión, tasa de metastatización sistémica y control tumoral definitivo).

1.2.2.5 RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (RIO)

El análisis de la topografía de las recurrencias pélvicas ha identificado clásicamente la región presacra como el área anatómica dominante de recidiva local en el cáncer de recto: 67% en región presacra, 13% perineal, 18% peri-anastomóticas o pared lateral de la pelvis, 0,5% en la pared posterior de la vagina y 2% en área

prostática o vejiga [91]. El establecimiento del área presacra como la localización más frecuente de recidiva tumoral ha llevado a estudiar formas de intensificación terapéutica selectiva en esta región de riesgo. Con la RIO se pretende hacer una sobreimpresión supraselectiva del área anatómica con mayor riesgo de recidiva postquirúrgica, sin detrimento en la tolerancia de los tejidos y órganos sanos circundantes, que son desplazados durante el acto quirúrgico (Figura 1.5).

Figura 1.5. Colocación del aplicador biselado de RIO sobre el espacio presacro.



Se suele prescribir una dosis que se sitúa entorno a los 10-15 Gy, en función del residuo tumoral en el momento de la cirugía, que complementará la dosis recibida mediante tratamiento con radioterapia externa de forma pre- o post-operatoria. Las instituciones con experiencia en programas activos de RIO han comunicado altas tasas de control local pélvico en el contexto tanto de irradiación externa postoperatoria, como también en programas de quimioirradiación neoadyuvante. Los datos preliminares indican resultados muy favorables en cuanto a la tasa de control local pélvico

(0-4% recaídas locales), así como a la factibilidad y tolerabilidad de la técnica [92, 93].

La experiencia institucional con RIO del *Massachusetts General Hospital* (MGH) ha sido revisada [94] en pacientes tratados con radioterapia preoperatoria junto con 5-FU en infusión continua y cirugía programada a las 4-6 semanas. Se acordaron tres niveles de dosis de RIO: 10-12,5 Gy en caso de resección completa, 12,5-15 Gy si existía riesgo de enfermedad microscópica residual y 17,5-20 Gy para residuo macroscópico. El índice de control local a 5 años fue del 90%, 65% y 55% para los tres niveles de dosis, y la supervivencia cáncer-específica a 5 años fue del 65%, 45% y 15% respectivamente. No se objetivaron recidivas dentro del área de irradiación con RIO. El riesgo de neuropatía periférica fue del 20% para las dosis superiores a 15 Gy.

La Clínica Mayo [95] describe un 14% de fallo local en un grupo de 29 pacientes tratados quimioirradiación preoperatoria, cirugía y RIO, con una sola recidiva dentro del campo de RIO. La supervivencia media fue de 81 meses, con una supervivencia global a 5 años del 62% y una supervivencia libre de enfermedad del 54%. Diversas instituciones europeas han integrado la RIO como un elemento terapéutico fundamental dentro de sus programas con quimioirradiación preoperatoria en el cáncer de recto localmente avanzado [58, 96-100]. Calvo y cols. han señalado la importancia de la sobreimpresión con RIO tras la resección quirúrgica en el cáncer de recto, presentando una única recidiva dentro del campo de RIO en 62 pacientes tratados con quimioirradiación preoperatoria, cirugía diferida y radioterapia intraoperatoria con electrones sobre el espacio presacro (10-12,5 Gy). Una actualización de esta serie institucional

del H.G.U. Gregorio Marañón con 281 pacientes tratados mediante quimioirradiación preoperatoria con o sin RIO, muestra como la sobreimpresión con electrones es determinante en el índice de control local pélvico (92,2% vs. 86,5%), presentando una supervivencia libre de recidiva presacra a los 10 años del 95,4% en el grupo tratado con RIO vs. 84% en el grupo sin RIO ($p=0,013$), aunque sin impacto en la supervivencia global y libre de enfermedad [101].

Rutten y cols. han comunicado los resultados preliminares de un ambicioso estudio multicéntrico, donde han colaborado cuatro instituciones europeas de reconocida experiencia en RIO, en el que se analizan más de 600 pacientes con cáncer de recto que han recibido tratamiento con quimioirradiación neoadyuvante, cirugía y radioterapia intraoperatoria con electrones (10 Gy) [102]. Con un seguimiento de más de 120 meses, la supervivencia global a 5 y 10 años fue del 67% y 46% respectivamente. La tasa de control local fue del 88% y 86% a los 5 y 10 años respectivamente. Los principales factores que influyeron en la aparición de recurrencia local fueron la positividad del margen quirúrgico circunferencial y la respuesta desfavorable al tratamiento neoadyuvante (no *downstaging*).

1.3 RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA

1.3.1 DEFINICIÓN

Históricamente ha existido un problema de interpretación y cuantificación del grado de respuesta tumoral patológica observada tras el análisis histológico de la pieza quirúrgica en el cáncer de recto tratado mediante quimioirradiación preoperatoria. Se han propuesto

múltiples definiciones y escalas de evaluación a este respecto, pero ninguna de ellas ha conseguido por el momento el consenso de la comunidad científica.

La respuesta patológica completa (pT0) se definiría como la ausencia total de células tumorales viables en el espécimen quirúrgico tras un análisis histopatológico minucioso. Se trata de un índice de eficacia del tratamiento relativamente rápido de obtener y sencillo de estimar, y correspondería al máximo grado de respuesta evidenciable.

El residuo tumoral microscópico (pTmic) consistiría en la persistencia de pequeños nidos de células tumorales viables en el contexto de abundante tejido fibrótico y sustancia mucoide circundantes, independientemente de su localización en profundidad dentro de la pared rectal. Identificaría aquellos tumores con una sensibilidad muy acusada a los tratamientos con radio-quimioterapia, en contraposición a los que presentan una manifiesta resistencia a los mismos, persistiendo en el espécimen quirúrgico un residuo tumoral macroscópico (pTmac) con nula o escasa respuesta morfológica e histológica.

En los últimos años, se han acuñado otros términos que han tratado de describir la existencia o no de efecto terapéutico a través de categorías de respuestas según el estadio patológico definitivo y su migración desde el estadio clínico inicial. El *downstaging* indicaría la existencia de un descenso de estadificación patológica (T y/o N) en comparación con el estadio clínico establecido previamente al tratamiento preoperatorio.

En sentido similar, el *downsizing*, describiría la disminución del tamaño original (dimensión máxima medible) establecido mediante

técnicas diagnósticas endoscópicas y/o de imagen (TAC, EER, RMN, PET), respecto al residuo tumoral inducido por la neoadyuvancia evaluado en la pieza quirúrgica.

Estas definiciones de categorías de respuesta están sujetas a factores de confusión, como son la variabilidad en el rigor, exhaustividad y minuciosidad del estudio histopatológico, pruebas diagnósticas de estadificación clínica o parámetros relevantes del tipo de tratamiento neoadyuvante empleado (intervalo entre radioterapia y cirugía, tipo de quimioterapia, etc.). La variabilidad de criterios hace incierta la comparación entre distintos estudios que expresen sus resultados en términos de respuesta tumoral con terminología ambigua.

Existen diversos autores que han publicado escalas de valoración patológica de regresión tumoral tras el tratamiento preoperatorio en distintos tumores [103-105]. (ver Tabla 1.2)

Tabla 1.2. Tabla comparativa de escalas de valoración de respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante (TRG: Tumor Regression Grade)

TRG ESCALAS Descripción	TRG Mandard	TRG Ryan	TRG Rödel
No células cancerosas viables	1	0	4
Células tumorales aisladas o pequeños grupos	2	1	3
Fibrosis con cáncer residual	3	2	2
Cáncer residual con fibrosis aislada	4	3	1
No hay fibrosis con cáncer residual extenso	5	3	1

En un subanálisis del grupo alemán CAO/ARO/AIO-94 [105], Rödel analizó los especímenes quirúrgicos valorando la cantidad de tumor viable versus fibrosis/reparación, y categorizando los cambios histopatológicos observados, generando una escala de acuerdo al

grado objetivo de respuesta tumoral (grado de regresión tumoral o *tumor regression grade*– TRG) como se muestra en la Figura 1.6 y Tabla 1.3.

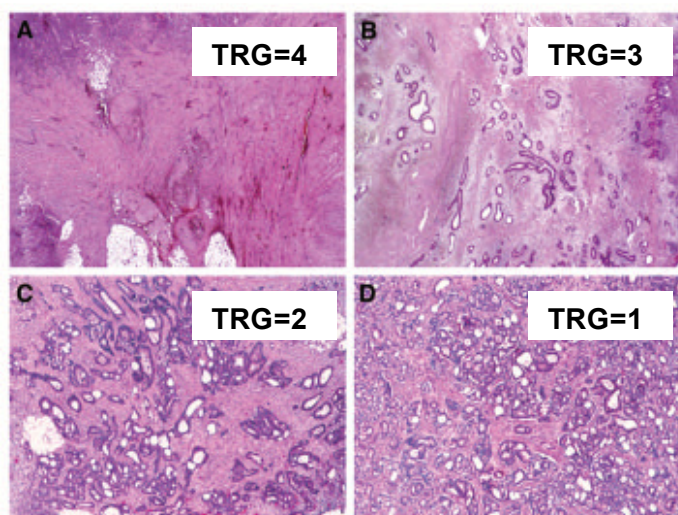
El uso de esta escala histológica de valoración de respuesta tumoral intenta estandarizar la clasificación de los efectos terapéuticos y facilita la comparación de la eficacia entre estudios con componente neoadyuvante para el cáncer de recto. De hecho diversas publicaciones confirman que los pacientes con menor grado de regresión tumoral 1-2 (<50%) se asocian con tumores más avanzados (pT3-4) de forma significativa. De acuerdo a la escala TRG existe asociación significativa entre los “grandes respondedores” (TRG=4) y mejor supervivencia libre de enfermedad 86%, versus 75% para los buenos respondedores (TRG=2-3) y 63% para los pobres respondedores (TRG=0-1).

Tabla 1.3. Relación entre la respuesta al tratamiento y la escala TRG Rödel [105]

TRG Rödel (Tumor Regression Grade)		Respuesta al tratamiento
TRG 4	No tumor residual (NTR)	RC
TRG 3	Respuesta de >50% cel. tumoral residual con predominio de fibrosis	RP mayor
TRG 2	Residuo 25-50% cel. tumoral, pero predominio de fibrosis	RP
TRG 1	Cel. tumoral sin cambios prácticamente, respuesta <25%	RP menor
TRG 0	Ausencia de fibrosis, sin respuesta	ESTABLE

RC= Respuesta Completa; RP=Respuesta Parcial.

Figura 1.6.
Hallazgos
patológicos
TRG Rödel.



1.3.2 IMPORTANCIA DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA

Tanto metaanálisis como ensayos clínicos randomizados publicados, han identificado algunos factores que se podrían considerar para optimizar la tasa de respuestas patológicas [106]. El uso de fluoropirimidinas en combinación con radioterapia con una tasa de respuestas patológicas completas que oscilan entre 6-15%, es significativamente superior con respecto a la radioterapia exclusiva (3-5%). Las combinaciones de estos agentes con un segundo fármaco (oxaliplatino), la dosis de irradiación (45-50 Gy) y el intervalo desde la finalización de la RT hasta la cirugía (6-8 semanas) son factores que se han explorado en relación con el incremento de la tasa de respuestas patológicas [88, 107]. Otros factores como el uso de nuevos fármacos con actividad específica sobre ciertas dianas biológicas o los fraccionamientos alterados de RT, están todavía en evaluación. Con estas estrategias las cifras de pRC se describen en el rango del 15-40% [48, 71, 73, 88, 108].

Ante estos hechos, la pregunta obligada es si el grado de respuesta patológica constituye un factor pronóstico de la enfermedad que nos ocupa. En caso afirmativo, la investigación en mejorar esa variable de resultado tendría un interés inmediato.

La aparición de nuevos fármacos con actividad específica sobre ciertas dianas biológicas presentes en las células tumorales (EGFR, VEGFR), ha propiciado la inclusión de estos biofármacos en los protocolos de neoadyuvancia para el cáncer de recto. Los resultados preliminares de distintos ensayos fase I y II comunicados hasta ahora son prometedores, presentando tasas de respuesta de hasta un 70%, con porcentajes de esterilización tumoral o de mínimo residuo microscópico próximos al 50%. No obstante, persiste la controversia sobre la relación entre alto grado de respuesta patológica y la tasa de cirugía conservadora de esfínter. Un metaanálisis [107] cuestiona, con los datos disponibles, que una respuesta tumoral satisfactoria implique un aumento significativo en las posibilidades de preservación esfinteriana.

En términos de pronóstico clínico, los resultados publicados tras analizar el subgrupo de pacientes tratados con quimioirradiación preoperatoria en el estudio alemán CAO/ARO/AIO-94 [105], sugieren que la obtención de una respuesta patológica completa (TRG=4) estaría relacionada con un aumento significativo en la supervivencia libre de enfermedad (SLE 5 años 86%), en comparación con aquellos casos que presentaron una respuesta moderada (TRG 2-3) o nula (TRG 0-1), con una SLE a 5 años del 75% y 63% respectivamente ($p=0,006$).

Recientemente, se analizaron 785 pacientes randomizados del ensayo EORTC22921 [109] sometidos a resección radical (R0) tras

radioterapia con o sin quimioterapia preoperatoria, con la intención de evaluar el papel de la quimioterapia adyuvante en el contexto del cáncer de recto. Se identificó el *downstaging* o descenso de estadificación (ypT0-2 vs. ypT3-4) como el único factor que influía de forma significativa en la magnitud del efecto de la quimioterapia adyuvante sobre el pronóstico de los pacientes, tanto en supervivencia libre de enfermedad (HR=0,64 (IC95%: 0,45-0,91)) como en supervivencia global (HR=0,64 (IC95%: 0,42-0,96)). No obstante, todavía no existe suficiente evidencia científica para afirmar que la tasa de respuestas patológicas completas se comporte como un factor pronóstico independiente en términos de supervivencia y control de la enfermedad.

Diversos hallazgos patológicos han sido identificados como factores pronósticos en los pacientes que reciben tratamiento preoperatorio en CRLA [110]. Por ejemplo, la afectación del margen circunferencial disminuye la SG a 5 años, SLE y los márgenes quirúrgicos positivos (R1/R2) [111, 112]. Rödel et al. [105] investigaron en más de 350 pacientes si el grado de regresión tumoral (TRG) pudiera considerarse un factor pronóstico adverso o si tuviera impacto en la SLE a 5 años; confirmando un beneficio estadísticamente significativo para el grupo de pacientes con respuesta favorable: TRG 4- 86%, TRG 2-3- 75% y TRG 0-1- 63% (p=0,006). Kuo et al. observó una mejoría en la supervivencia de los pacientes que alcanzaban pRC y su asociación con el control loco-regional [113].

Podemos concluir que la respuesta al tratamiento preoperatorio es un factor pronóstico importante en cáncer de recto [114]. La respuesta completa patológica se asocia con una supervivencia del 90%. Para interpretar esta información hay que considerar, sin embargo, el tipo

de definición de respuesta utilizada: TNM (ypRC, residuo microscópico, *downstaging*), o criterios de regresión (Mandard, Rödel) [105, 113, 115-117].

1.4 EL PET-TAC COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA EN EL CRLA

Sabemos que la valoración de la respuesta en los pacientes sometidos a tratamiento combinado preoperatorio de CRLA es de gran importancia en el pronóstico de estos pacientes. Como hemos visto hasta ahora, solo los hallazgos patológicos han sido confirmados para tal fin (*downstaging*, *mic/mac*, TRG, apartado 1.3.). La integración de técnicas diagnósticas más precisas en la estadificación permitirían individualizar tratamientos con mayor certeza en algunos subgrupos de pacientes con CRLA, como ocurre con los pacientes con estadio cT3N0 en los que se plantea la posibilidad de omitir tratamiento preoperatorio, hasta un 18% de estos pacientes tendrán afectación ganglionar en la pieza quirúrgica [118]. Otro ejemplo es la sensibilidad en la detección de la afectación del margen radial que se ha asociado con alto riesgo de recidiva local, y técnicas de imagen como la resonancia magnética o EER que emergen como una herramienta útil para predecir esta afectación [119].

La utilidad del PET-TAC como herramienta diagnóstica bio-metabólica en el CRLA será objeto de este trabajo. Establecer una relación entre los hallazgos observados en el PET-TAC al diagnóstico y/o después de tratamiento neoadyuvante, con factores pronósticos patológicos ya establecidos, facilitaría la selección de

pacientes y el tratamiento más adecuado en cada caso sin necesidad de esperar a la cirugía.

1.4.1 Estadificación de cáncer colorrectal mediante PET-TAC

El PET-TAC es una herramienta diagnóstica útil para la determinación de la extensión de la enfermedad primaria de diversos tumores y de las recurrencias. Varios grupos están analizando la integración del PET-TAC en el manejo del cáncer de recto.

En el cáncer colorrectal el PET-TAC ha demostrado su utilidad para la evaluación prehepatectomía, la evaluación de masas residuales o en la localización de recurrencias ante elevación asintomática del CEA tras la cirugía [17, 19, 120].

Sin embargo, algunos estudios han comunicado una limitada eficacia del PET-TAC en la estadificación inicial del cáncer de recto por su baja sensibilidad (en torno al 43-67%) en relación a la localización del tumor primario y adenopatías regionales. Por otro lado, la alta especificidad (alrededor del 93%) es valorada como una alta afinidad del marcador de 18-FDG por los ganglios afectados mayores a 10 mm (SUVmáx. >1,5) [15, 17, 19, 121-123].

El cáncer de recto es un modelo apropiado para analizar el potencial del PET-TAC como herramienta bio-metabólica no invasiva, que puede aportar un valor predictivo de respuesta al tratamiento neoadyuvante e información relevante al pronóstico [118, 124-126].

Hasta un 11% de los pacientes diagnosticados de CRLA al diagnóstico presentarán afectación metastásica a distancia, y es en este aspecto donde el PET-TAC ha demostrado su mayor utilidad con la detección de metástasis sincrónicas no detectadas por otras

técnicas de imagen convencional, principalmente hepáticas, ganglionares extrapélvicas o pulmonares [17, 19, 120, 126-129].

En cuanto a la valoración de recidivas loco-regionales hay varios estudios que demuestran una gran sensibilidad (83-92%) y especificidad (93-100%), facilitando la actitud terapéutica de rescate en este perfil de pacientes [17, 19].

1.4.2 Valoración de la respuesta al tratamiento mediante PET-TAC

Conocida la exactitud diagnóstica del PET-TAC en el CRLA, resulta de gran interés valorar su papel como predictor de respuesta al tratamiento combinado preoperatorio. Y en este sentido el primer estudio que analizó el valor del PET en la respuesta precoz al tratamiento neoadyuvante fue en el cáncer de esófago, realizando un PET basal y otro a las 2 semanas tras inducción con QT. Aquellos pacientes respondedores (%SUV>35%) tenían mejor pronóstico y respuesta histológica (58% alcanzaron respuesta histológica con residuo tumoral <10%), mientras en los que no hubo respuesta metabólica no alcanzaron respuesta histológica completa [130, 131].

Hemos visto previamente el valor del TAC y RMN para la estadificación del cáncer de recto [119], así como sus limitaciones en la evaluación de la respuesta [119, 132-134]. Cuando se evalúa la respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante mediante la realización de PET-TAC consecutivos monitorizando los cambios metabólicos que pudieran asociarse o predecir cambios morfológicos, se obtuvo mayor precisión, ya que los efectos post-radioterapia parecen no comprometer la interpretación del PET-TAC de forma significativa. Kalf et al. evaluó si los cambios post-RT afectaban la interpretación del PET-TAC tras el tratamiento

neoadyuvante y su correspondencia patológica con un valor predictivo positivo (VPP) 94% (IC95%: 89-100%) y especificidad del 80%, y una prevalencia de respuesta completa baja (16%). Los hallazgos compatibles con rectitis no interfirieron de forma significativa en la evaluación del PET-TAC [107, 135]. También Amthauer et al. comparó la eficacia del PET contra la EER, estableciendo IR-SUV del 36% como punto de corte que se correlaciona con la respuesta. Deneke et al. obtuvo resultados similares comparándolo con RMN [136, 137]. En este sentido el PET-TAC tendría dos limitantes: falsos negativos por la limitante intrínseca de baja resolución espacial (3,5-7,5mm.) y los falsos positivos debidos al requerimiento alto de metabolismo de glucosa por otras causas ajenas al tumor [114].

La evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante del CRLA se está realizando con diversos parámetros medibles en el PET-TAC (SUVmáx. diagnóstico, SUVmáx., re-estadificación, IR- índice de respuesta-%, diferencia absoluta del SUVmáx.- cuya definición desarrollaremos en Material y Métodos). Cada serie ha publicado diversos puntos de corte (*cut-off*) resultantes del análisis de curvas ROC en correlación con parámetros patológicos (TRG ó ypRC). Tabla 1.4. Por ejemplo, los valores publicados de índice de respuesta del SUVmáx. (IR) oscilan entre el 43 y el 70% para identificar buena respuesta al tratamiento neoadyuvante [119, 134, 138, 139]. En el estudio de Calvo et al. [124] se confirma la relación estadísticamente significativa entre IR=66% ó dif.SUVmáx. ≥ 4 y la respuesta al tratamiento. En aquellos tumores que tuvieron mayor *downstaging* se observó una diferencia absoluta SUVmáx. significativamente mayor (3,3 vs. 1,9, p=0,03). En otro artículo, este mismo grupo de

investigadores [15] analiza los resultados observados en el PET al diagnóstico y aquellos pacientes con $SUV_{m\acute{a}x} > 6$ al diagnóstico mostraron una respuesta favorable frente aquellos con $SUV_{m\acute{a}x} < 6$ (65% vs. 35%), lo cual podría estar relacionado con el incremento del metabolismo en los subtipos celulares con mayor respuesta a agentes citostáticos y radiación ionizante. En este artículo todos los pacientes con $IR < 66\%$ y diferencia de $SUV_{m\acute{a}x} < 4$ progresaron, datos que podrían interpretarse como predictores de progresión. Capirci en 2009 [114], en un estudio con 87 pacientes analizando los cambios del $SUV_{m\acute{a}x}$ diagnóstico y $SUV_{m\acute{a}x}$ re-estadificación en relación con TRG. Aquellos pacientes con buena respuesta (TRG Mandard=1-2) disminuyeron el $SUV_{m\acute{a}x}$ inicial significativamente (15,8 vs. 5,9, $p=0,001$); el IR fue de 71,3% para los respondedores vs. 38%, en los no respondedores ($p=0,0038$), confirmando esa tendencia cuando comparó dichos parámetros del PET-TAC con la pCR e ypIII. En estudios preliminares en 2007 [119, 134] este mismo autor estableció el %SUV (IR) de 66,2% como punto de corte predictor de respuesta patológica con 79,2% de sensibilidad y 81,2% de especificidad. Melton et al. [140] documentó que un %SUV > 70% estaba asociado con *downstaging* tumoral. Nakagawa et al. [141] analizaron 104 pacientes de forma retrospectiva y sus resultados revelaron un valor de corte con respecto a TRG de $SUV_{re-estadificación\ m\acute{a}x.} = 5,35$ como factor determinante de respuesta ($p=0,08$) y % $SUV_{m\acute{a}x.} = 53,1\%$ [119]. Para Konski et al. [142] el valor de $SUV_{m\acute{a}x.}$ re-estadificación era predictor de respuesta completa patológica ($p=0,07$), según análisis multivariante. Adicionalmente, Mak et al. [143] mostró que la respuesta del PET-TAC se correlacionaba con respuestas patológicas completas entre los respondedores (5/7 casos) y los no-respondedores (3/3).

Tabla 1.4. Estudios en pacientes con CRLA utilizando PET-TAC.

Autor (ref.)	Paciente (#)	S (%)	E (%)	Punto Corte	Parámetro PET-TAC	Parámetro Patológico Referencia
Guillen [132]	10	-	80	<3	RV	ypRC
Del Rio [144]	33	100	100	52%	IR	TRG
Capirci [16]	78	-	76	<3	RV SUV reestadificación	TRG
Amthauer [137]	20	-	86	36%	IR	downstaging T
Deneke [136]	23	-	60	36%	IR	downstaging T
Chesin [122]	21	-	95	71%	RV	downstaging T
Capirci [134]	45	79,2	81,2	66,2%	IR	TRG
Melton [140]	21	-	-	70%	IR	downstaging T/N
Nakagawa [141]	104	62 62	65 71	53% >5	IR SUV reestadificación	TRG
Calvo [124]	64		81 86	66% >4	IR Dif. SUVmáx.	downstaging T/N
Capirci [114]	87	84,5 50,8	80 100	63,4% 65%	IR IR	TRG ypRC

S= Sensibilidad; E=Especificidad; IR: Índice de Respuesta PET-TAC (%); RV=Respuesta Visual; ypRC= Respuesta Patológica Completa Postneoadyuvancia; TRG= Tumor Regression Grade Rödel; *downstaging*= Descenso de Estadificación.

Muy pocos estudios han sido capaces de aclarar el momento óptimo para realizar la imagen secuencial de PET-TAC con capacidad de predecir la respuesta patológica tumoral [88, 114, 119, 124, 138, 139, 145]. Janssen et al. [119, 138] realizaron PET en 4 momentos: diagnóstico, día 8 RT, día 15 RT y 4 semanas fin RT. Ellos observaron que la respuesta IR >43% el día 15 era el mejor predictor de respuesta patológica. Capirci et al. en el 2009 [114] mediante un análisis de curva ROC del comportamiento del SUVmáx. reestadificación observó que el PET-TAC realizado dentro de los 40 días posteriores al tratamiento preoperatorio subestimaba la

respuesta. También Rosenberg [146] en un estudio con 30 pacientes realizó un PET-TAC al diagnóstico, a los 14 días y al final de tratamiento, con diferentes puntos de corte para cada momento con especificidad, sensibilidad (74%) y VPP (83%) similares; encontrando una correlación entre pacientes con cambios inflamatorios patológicos y una menor reducción SUV.

También se han analizado las características biomoleculares de la afectación ganglionar regional, aunque ha resultado poco útil debido a su baja especificidad [142]. Un estudio mostró que los pacientes con afectación ganglionar positiva tenían valores superiores de SUV_{máx.} tanto al diagnóstico como en la re-estadificación, lo cual reflejaría una mayor resistencia al tratamiento neoadyuvante [124].

Los estudios revisados previamente confirman el valor del PET-TAC en la respuesta al tratamiento neoadyuvante, observando una correlación positiva entre la respuesta metabólica alcanzada y diferentes parámetros de respuesta histológica. Sin embargo no hay acuerdo sobre qué parámetro del PET-TAC sería más fiable y reproducible fuera de las series institucionales, por eso se han generado diversos parámetros y puntos de corte como: SUV_{máx.} diagnóstico o de reestadificación (SUV1_{máx.}, SUV2_{máx.}); IR 66-70%; dif.absoluta SUV_{máx.}>4-6; etc. El uso del PET-TAC en el CRLA alcanza unos valores de sensibilidad alrededor del 70% y una especificidad entorno al 80%. Si consideramos que los cambios inflamatorios propios del tratamiento con radioterapia podrían subestimar la respuesta metabólica alcanzada, definir el momento adecuado para realizar el PET-TAC de reestadificación ha sido también objeto de investigación por diversos investigadores, que han confirmado su utilidad en el tiempo preoperatorio (6-8 semanas).

1.4.3 Valor predictivo/pronóstico del PET-TAC

Un estudio multicéntrico europeo analizó en 953 pacientes el valor del PET-TAC y otros datos clínicos como valor predictivo de la pRC mediante la creación de un nomograma. [147] Los parámetros clínicos que constituían el mejor modelo para predecir la pRC fueron: diámetro máx. longitudinal tumoral; SUV re-estadificación post-CRT e IR (%SUV) ($AUC=0,83 \pm 0,05$). Esta herramienta sería de utilidad en la recomendación quirúrgica adaptada a los hallazgos de bio-imagen. Otros factores clínicos utilizados fueron cT, cN ó SUVmáx. diagnóstico, aunque este último no resultó significativo.

En cuanto al valor pronóstico del PET-TAC, alguna series han publicado resultados relativos a la supervivencia, donde la persistencia de captación de FDG o SUVmáx. elevado tras el tratamiento preoperatorio combinado estaría asociado con una peor supervivencia [132, 141, 143, 148]. Capirci et al. [119] observó una SLE de 81% vs. 61%, para los pacientes con o sin respuesta PET-TAC tras tratamiento neoadyuvante respectivamente ($p=0,003$). Nakagawa et al. [141] obtuvieron en su serie una supervivencia media y a 5 años significativamente menores para los pacientes con $SUVmáx.>5$, 95 vs. 42 meses y 70% vs. 44%, respectivamente. Por el contrario, los pacientes que tienen buena respuesta patológica tras el tratamiento combinado preoperatorio tienen mejor pronóstico [105, 119, 145, 149] y la relación con los hallazgos del PET-TAC también confirman esta tendencia.

En los grupos con mayor número de pacientes que estudian el valor del PET-TAC en el CRLA hemos podido observar que ante mayor respuesta metabólica medida por PET-TAC (IR >66%, dif.absoluta

SUVmáx.) mejores índices de SLE se alcanzan. Y en un estudio multicéntrico tiene esta respuesta metabólica tiene valor pronóstico.

Como resumen, e interpretando genéricamente los estudios mencionados, el PET-TAC emerge como un estudio de imagen bio-metabólico que aporta un valor adicional en la valoración diagnóstica integral del CRLA. Por una parte, detecta enfermedad extrapélvica con mayor precisión que el TAC y por otro lado completa la información en el diagnóstico diferencial de recidivas pélvicas y/o distancia tras elevación asintomática del CEA.

En lo referente al segmento de evaluación del tratamiento neoadyuvante, en estos pacientes, diversas experiencias confirman su validez y se analiza prospectivamente de forma activa para la consolidación de los resultados descritos. Existe consenso en su utilidad para medir la respuesta al tratamiento neoadyuvante utilizando herramientas de medida del PET-TAC que incorporan la variación de captación del tumor entre la prueba diagnóstica y tras el tratamiento neoadyuvante, como podrían ser la diferencia absoluta de SUVmáx. [15, 16, 62, 88, 132] e IR (%SUV) [114, 122, 136, 137, 140, 144, 148], con una sensibilidad y especificidad aceptable.

Con estos datos se puede concluir que los valores de SUVmáx. tras el tratamiento neoadyuvante y el %SUV (IR) son herramientas útiles para predecir la respuesta patológica tumoral (pRC, T/N downstaging ó TRG). Aquellos pacientes con menor SUVmáx. re-estadificación y mayor % SUVmáx. (IR) suelen ser portadores de una regresión tumoral máxima tras tratamiento neoadyuvante. Lo que aún queda por determinar es el punto de corte homogéneo y extrapolable a otras poblaciones. Tendremos que esperar mayor seguimiento para analizar su impacto en el control local o supervivencia libre de

enfermedad, aunque los resultados preliminares confirman su utilidad.

Las implicaciones pronósticas y terapéuticas de la integración de esta técnica son prometedoras y a medio plazo permitirá mayor certeza en el valor del PET-TAC así como la selección de las herramientas de valor de esta técnica para predecir de forma no invasiva el comportamiento de distintos tumores en función de su respuesta al tratamiento neoadyuvante.

1.5 EXPRESION MOLECULAR DEL CANCER COLORRECTAL: VEGFR Y EGFR

La expresión de biomarcadores en distintos tipos de tumores ha demostrado ser un factor pronóstico y predictivo, permitiendo definir grupos de pacientes con diferentes comportamientos en términos de supervivencia, riesgo de recidiva o resistencia al tratamiento. Además, en algunos casos, se ha podido asociar dicha expresión molecular con sensibilidad a tratamientos bio-farmacológicos de diana dirigidos contra un blanco molecular específico.

Por otra parte, se ha intentado analizar estos biomarcadores en especímenes quirúrgicos y en biopsias diagnósticas, de tal manera que el perfil de expresión pudiera predecir el comportamiento tumoral y tener un valor predictivo de respuesta patológica. Además, podrían identificar subgrupos de riesgo entre pacientes dentro del mismo estadio que permita seleccionar de forma individualizada el tipo de manejo quirúrgico o la adyuvancia.

Dos revisiones de las publicaciones relativas a la utilidad en la predicción de respuesta de diversos biomarcadores (p53, EGFR,

ki67, bcl-2) en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado mostró [150, 151],[152, 153] que el p53 es un marcador ambivalente en la predicción de respuesta. Respecto a otros marcadores del ciclo celular (p21), de proliferación celular (ki67), o de apoptosis (bcl-2); no han demostrado un papel definitivo como marcadores predictores ni pronósticos en los estudios publicados en cáncer de recto tratado con QTRT y cirugía. Recientemente un grupo alemán analizó la expresión de Timidilato Sintetasa (TS) en especímenes quirúrgicos y biopsias diagnósticas de cáncer de recto, encontrando un peor pronóstico para aquellos pacientes con baja expresión de TS y ganglios afectos ($p=0,04$) [154]. Quizás los datos más consistentes son los obtenidos en el análisis de la expresión de EGFR y VEGFR. Los resultados del análisis multivariante demostraron que los pacientes con EGFR-negativo y VEGFR-positivo, simultáneamente, se comportan como radio-resistentes. El estatus VEGFR-negativo y EGFR-positivo se asoció, por el contrario, con significativamente mayor probabilidad de alcanzar pRC ($OR=0,24$ (0,08-0,69, IC 95%) vs. 3,82 (1,37-10,6, IC 95%), respectivamente, $p<0,05$) [110].

Además de estos factores patológicos pronósticos, todos ellos postoperatorios, la caracterización molecular podría mejorar la identificación de tumores más agresivos o resistentes al tratamiento. Biomarcadores de interés potencial podrían ser: EGFR; VEGFR; p53; bcl-2 y APAF-1, como predictores de respuesta completa, pronóstico o de supervivencia libre de enfermedad (SLE) en cáncer de recto con tratamiento preoperatorio [155-161]. Tabla 1.5.

1.5.1 Expresión molecular de VEGFR en cáncer colorrectal

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) sistémico es un regulador crítico de angiogénesis y promotor del crecimiento e invasión en el cáncer colorrectal [162]. La detección de los niveles de VEGFR y sus cambios durante el tratamiento, se han analizado por su valor potencial como biomarcador de toxicidad aguda y de respuesta patológica al tratamiento en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado [163].

Tabla. 1.5. Valores de referencia de los marcadores moleculares según su correlación curvas ROC y pRC [110]

Punto de corte	AUC (IC95%)	Pac. #	NO RC (#/%)	RC (#/%)	p	OR (IC95%)
VEGFR						
≤20%	0,64	89	12 (48,0)	13 (52,0)	0,004	0,23
>20%	(0,51-0,77)		49 (76,6)	15 (23,4)		(0,09-0,63)
EGFR						
≤20%	0,66	90	40 (80,0)	10 (20,0)	0,003	5,78
>20%	(0,54-0,78)		22 (55,0)	18 (45,0)		(1,85-8,07)
p53						
≤50%	0,53	92	41 (70,7)	17 (29,3)	0,360	1,55
>50%	(0,39-0,66)		22 (64,7)	12 (35,3)		(0,61-3,96)
Bcl-2						
≤20%	0,55	90	49 (72,1)	19 (27,9)	0,203	2,02
>20%	(0,41-0,68)		13 (59,1)	9 (40,9)		(0,68-5,99)
APAF-1						
≤10%	0,54	88	40 (71,4)	16 (28,6)	0,137	2,07
>10%	(0,41-0,67)		20 (62,5)	12 (37,5)		(0,8-5,38)

AUC= Área Bajo la Curva; RC= Respuesta Completa; NO RC=No Respuesta Completa; p= significación estadística; OR=Odds Ratio.

El mecanismo de angiogénesis es un proceso complicado y coordinado, que resulta del ensamblaje y maduración de nuevos vasos sanguíneos, constituyendo un proceso clave del crecimiento tumoral, además de jugar un papel crucial en la supervivencia, invasión local y metástasis de las células tumorales. De ahí que se haya convertido en un objetivo terapéutico en el cáncer. La división celular rápida produce un sobrecrecimiento de suplemento vascular y

en la regulación de los mediadores pro-angiogénicos incluidos en la familia de VEGF, que consiste en: cinco ligandos de glicoproteínas (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y VEGF-E); el factor de crecimiento básico de fibroblastos (FGF-2); el factor de crecimiento de placenta (PIGF-1, PIGF-2) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que promueven la formación de nuevos vasos sanguíneos que necesitan factores de crecimiento tumoral. Además existen 3 receptores de VEGF (VEGF-R1, R2 y R3) que se expresan en las células endoteliales del sistema linfático y sanguíneo, activando la cascada intracelular mediada por kinasas. El VEGFR-R1 está involucrado en el reclutamiento de precursores hematopoyéticos de las células endoteliales y angiogénesis. El VEGF-R2 se encarga de la proliferación y migración de células endoteliales y de la permeabilidad de la microvasculación. El VEGF-R3 promovería las metástasis a los ganglios regionales vía linfangiogénesis. La combinación del VEGF-R2 y VEGF-A juega el papel más importante en el proceso de señalización de angiogénesis tumoral y ha sido uno de los procesos clave en el desarrollo de fármacos diana. Todos los ligandos de VEGF se expresan en cáncer de colon, asociando el efecto angiogénico de “*switch-on*” que se activa de forma precoz en las etapas tempranas de progresión del cáncer, además de asociarse con la iniciación y mantenimiento de la angiogénesis en el cáncer de colon [164, 165]. Se ha observado una relación inversa entre la densidad de microvasos, el índice apoptótico y la sobreexpresión de VEGF.

Además de la sobreexpresión de VEGFR se han observado otros marcadores moleculares presentes en el cáncer colorrectal como

mutaciones k-RAS, alteraciones del complejo de señalización APC-WNT o la sobreexpresión de COX-2.

Varios estudios han demostrado que la inhibición de la angiogénesis es efectiva en el tratamiento del cáncer colorrectal. El primer fármaco investigado fue Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal anti-VEGFR-A y un potente inhibidor del crecimiento tumoral en varios modelos de líneas tumorales murinas de cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer renal y glioblastoma multiforme [162]. El uso de este fármaco de forma combinada al tratamiento sistémico con quimioterapia es significativamente superior en las tasas de respuesta objetiva tumoral, supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, tanto en primera línea como en segunda línea, sin empeorar la toxicidad relacionada con la quimioterapia aunque no se ha observado beneficio a largo plazo en el contexto de neoadyuvancia [162]. Existen nuevos fármacos anti-VEGF u otros mecanismos pro-angiogénicos que están en desarrollo clínico: anticuerpos anti-receptores VEGFR, inhibidores tirosinkinasa VEGFR u otros agentes antiangiogénicos (Talidomida, Celecoxib, angioenzimas...) [162, 166].

Analizar el tipo perfil de expresión del VEGFR en el cáncer de recto de forma específica y su valor predictivo, apoyaría el uso de terapias anti-VEGFR de forma combinada con radioterapia. Algunos estudios han demostrado que la sobreexpresión de VEGFR predice la recurrencia de la enfermedad y disminuye la supervivencia global en pacientes tratados con radioterapia [167]. Se han estudiado tumores xenográficos de ratón, donde los fármacos anti-VEGFR incrementarían la respuesta a la radioterapia, aportando mayor

probabilidad de control tumoral, retrasando el crecimiento tumoral y mediando un efecto antitumoral directo mediante muerte de células tumorales y daño a los vasos tumorales (efecto antivascular). La hipótesis del efecto de la terapia anti-VEGFR junto con radioterapia estaría basada en dos mecanismos: normalización de los vasos del tumor permitiendo mayor oxigenación, y la citotoxicidad de las células cancerígenas a la radiación; y por otro lado, incremento de la radiosensibilidad del tumor asociada a las células endoteliales. Además los fármacos anti-VEGFR inhibirían el recrecimiento tumoral tras la irradiación al inducir apoptosis de células endoteliales. Un estudio fase I con escalada de dosis ha demostrado la seguridad de utilizar Bevacizumab a dosis de 5 mgr/kg en combinación con 5-fluoracilo y radioterapia en pacientes con cáncer de recto, demostrando tanto la normalización de la vascularización como de los mecanismos antiangiogénicos. Los resultados de varios estudios fase II han demostrado sus resultados con un incremento en la tasas de respuestas completas (alrededor de 30%), sin incremento de toxicidad aguda, pero las complicaciones postoperatorias alcanzaron un 40%, principalmente relacionadas con la dehiscencia de suturas anastomóticas o perineales [167-169].

1.5.2 Valor predictivo y/o pronóstico VEGFR en cáncer colorrectal

En los estudios comentados previamente sobre los biomarcadores moleculares en el CRLA, el VEGFR tendría una asociación con la respuesta patológica completa (pRC) como valor predictivo y probablemente también pronóstico de SLE [170]. En tumores colorrectales la expresión de VEGF se ha relacionado con un incremento del número de microvasos y estaría asociado con un pobre pronóstico en términos de progresión, metástasis y

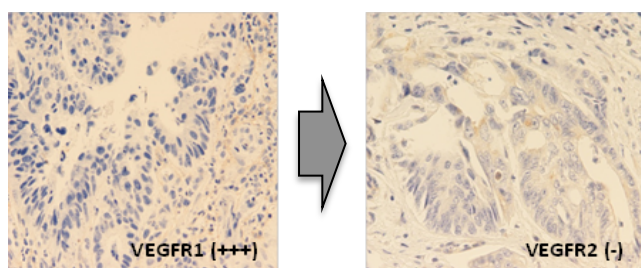
supervivencia [171]. En un metanálisis de 27 estudios [172] de pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal, la determinación de VEGFR (mediante inmunohistoquímica en la mayoría de los casos) observó que la sobreexpresión de VEGFR estaría asociada con una mayor riesgo de recurrencia (RR = 2,84; IC95%: 1,95-4,16) y menor supervivencia global (RR=1,65; IC95%: 1,27-2,14) [173].

Algunos estudios también han comprobado que la inhibición de VEGF en el contexto de quimiorradiación en CRLA podría ser efectiva, puesto que los tumores con afectación ganglionar y sobreexpresión de VEGF se asocian con menor SLE e incremento del riesgo de metástasis. [169] [174].

Los valores elevados de VEGF al diagnóstico se relacionan con mayor estadio patológico (ypT) y con la ausencia de respuesta en la estadificación patológica (*downstaging* T, $p<0,01$) [169].

Se ha observado que los pacientes que sobreexpresan VEGFR se asociarían con radio-resistencia y por el contrario los pacientes que no sobreexpresaran VEGFR tendrán mayor probabilidad de alcanzar respuesta patológica completa [170, 175, 176] .

Figura. 1.7. IHQ de VEGFR en la biopsia diagnóstica y en el espécimen quirúrgico.



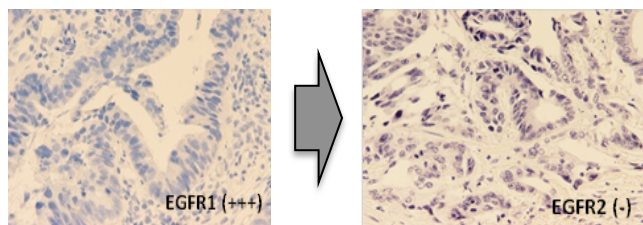
1.5.3 Expresión molecular de EGFR en cáncer colorrectal

EGFR es un receptor Tipo I de la familia tirosinkinasa (TK) con un dominio intracelular y con una actividad intrínseca TK. La activación

TK está asociada con la regulación de la proliferación, diferenciación, angiogénesis y protección de apoptosis [177, 178]. La sobreexpresión de EGFR, determinada por la captación Inmunohistoquímica (IHQ), está presente en una gran variedad de tumores sólidos como cabeza y cuello, pulmón, renal, ovario y CCR [179]. En la actualidad EGFR es un biomarcador en investigación por su valor pronóstico sobre la expresión en diversos tumores, su factibilidad y eficacia como tratamiento selectivo dirigido [155].

EGFR está involucrado en la regulación de diversas respuestas de la célula incluyendo la proliferación, apoptosis o diferenciación, lo que la asocia con el desarrollo de múltiples neoplasias [150]. La sobreexpresión de EGFR se asocia con radiorresistencia in vitro de células malignas, y además la irradiación repetitiva de células tumorales incrementa la expresión EGFR promoviendo la proliferación celular. Se ha sugerido que la radiorresistencia relacionada con la sobreexpresión EGFR pueda estar mediada por un mecanismo de reducción de la apoptosis radioinducida [180, 181]. Con base en lo anterior, algunos estudios clínicos en CCR encuentran una posible asociación entre sobreexpresión de EGFR con menor respuesta *downstaging* [157] con mayor riesgo de metástasis [155], sin embargo el control local no parece estar afectado por esta variable. En otros modelos clínicos, como en tumores de cabeza y cuello, el control local disminuiría cuando se sobreexpresa este marcador [182]. Estos hallazgos podrían generar la hipótesis de que la radiorresistencia intrínseca podría ser diferente según el tipo tumoral.

Figura 1.8. IHQ de EGFR en la biopsia diagnóstica y en el espécimen quirúrgico.



1.5.4 Valor predictivo y/o pronóstico EGFR en CRLA

Se ha analizado el valor predictivo y pronóstico de la sobreexpresión de EGFR en varios tumores. Por ejemplo, en cáncer de mama su sobreexpresión se asocia con peor pronóstico [183] y ausencia de respuesta al tratamiento hormonal [184]. En tumores de cabeza y cuello [178] [182] la sobreexpresión de EGFR es predictiva de peor SLE, supervivencia causa específica y control local. También fue un factor independiente en la supervivencia en pacientes mayores de 60 años con glioblastoma multiforme [185]. En cáncer de próstata su sobreexpresión se correlaciona con un mayor riesgo de recaída de la enfermedad y progresión a andrógeno independencia [186].

Existen diversos estudios que analizan su valor pronóstico en el cáncer colorectal [150] con una sobreexpresión de EGFR que oscila entre un 50-70% de los casos y esta se relaciona con un peor pronóstico en términos de supervivencia, menor respuesta patológica completa e independencia del grado tumoral [182, 187] [188-191][192]. También se ha demostrado la eficacia de los anticuerpos anti-EGFR (Cetuximab y Panitumumab) en el tratamiento del cáncer colorectal metastásico [193, 194].

La capacidad del EGFR de predecir la respuesta tumoral al tratamiento combinado con radioquimioterapia ha sido comunicada a partir de estudios clínicos en cáncer de esófago [195] y de laringe

[196]. También se reveló la asociación entre la sobreexpresión de EGFR y la respuesta al tratamiento, siendo la determinación de EGFR cuantitativa más valiosa que la cualitativa.

Varios autores han analizado la expresión de EGFR en CRLA tratados con quimiorradiación preoperatoria y su valor pronóstico. La sobreexpresión de EGFR se asocia con estadios patológicos avanzados (pT3-4: 43%) [157], mientras que la ausencia de expresión de EGFR se asoció con mayor respuesta *downstaging* (análisis multivariado: OR=0,437 vs. OR=3,225). Otros autores han observado una tasa menor de respuestas patológicas cuando las muestras patológicas sobreexpresan EGFR (4% vs. 23%, $p=0,006$) y menor SLE (RR=2,88 (1,1-7,8), $p=0,03$) [155] [192] [197]. La sobreexpresión del EGFR tendría un valor pronóstico negativo [155] [157,161] en cuanto a SLE y metástasis a distancia.

Bertolini et al. [161] en 91 pacientes analizó diversos marcadores moleculares (VGFR, EGFR, MIB-1, MSH2, MLH1, p53, p21, TS) y su correlación con respuesta completa y TRG (según la escala de Dworack [198]). De acuerdo a sus resultados la elevación de p21 y MIB1 postneoadyuvancia predicen peor pronóstico. En pacientes con tumor residual, la sobreexpresión EGFR en espécimen quirúrgico es un indicador de recurrencia, aunque no se observó el impacto de los niveles de expresión de EGFR al diagnóstico en SLE y desarrollo de metástasis. Solamente se ha observado que la variación de expresión de EGFR tras el tratamiento neoadyuvante es un factor pronóstico independiente para recurrencia (SLE a 4 años 92% vs. 61% $p=0,017$) [155, 180, 199].

En conclusión, la sobreexpresión de EGFR se relaciona con menor respuesta *downstaging*, menor SLE. La persistencia de

sobreexpresión de EGFR en el espécimen quirúrgico tras el tratamiento neoadyuvante se asociaría con mayor riesgo de recurrencia.

Tabla 1.6. Sobreexpresión EGFR en pacientes con CRLA y correlación patológica.
IHQ= Inmunohistoquímica; EGFR= factor de crecimiento epidérmico; TYMS= timidilato

Autor (ref.)	Pac. # (# EGFR (+))	Biomarcador	Tratamiento combinado	Objetivo primario	Correlaciones
Spindler [200]	48 (28)	IHQ (+: >5%)	65 Gy +UFT/LV	TRG	Ninguna
Spindler [197]	77	PCR/DNA	65 Gy +UFT/LV	TRG	- TYMS 2/2, EGFA61G SNP, EGFR Sp-1-216. - SNP: ↑ regresión tumoral
Giralt [155]	87 (52)	IHQ (+: >5%, grado 3=>50%)	45-50,4 Gy +UFT/LV	- Tasa pRC - SLE, CL, SG, SLM	- EGFR(+): ↓ pRC, SLE. - EGFR(grado 3, +++): ↓ SLE
Bertolini [161]	91 (63.3%)	IHQ (+: >1%)	50 Gy+5FU	- TRG - Downstaging estadio	Ninguna
Kim [157]	183 (140)	IHQ (+: >1%) Score 0-7 (high: 4-7)	50 Gy +5FU/LV	- TRG - Downstaging estadio	- ↓EGFR asociado - ↑downstaging estadio

sintetasa; SNP= polimorfismo aislado de nucleótidos; pRC= respuesta patológica completa; downstaging= Descenso de Estadificación; TRG= Tumor Regression Grade Rödel.

Como resumen introductorio, se puede afirmar que la investigación en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado se explora en este momento en dos líneas principales: incrementar la calidad de la respuesta patológica e identificar perfiles cito-moleculares específicos de sensibilidad a los tratamientos, que de un modo directo o indirecto pudieran además servir como indicadores pronósticos. Parece evidente que la integración de la biología molecular en los conocimientos clásicos histopatológicos marca ya una tendencia asentada en oncología clínica. En el modelo de cáncer de recto localmente avanzado tratado con quimioirradiación preoperatoria, esta integración podría apoyarse en el uso de marcadores moleculares (VEGFR, EGFR) junto con imagen metabólica de base molecular. El análisis y la adecuada

interpretación de esta información podría contribuir a discriminar, dentro de las categorías anatomo-patológicas definidas, subgrupos de pacientes con un comportamiento biológico predecible y en los que se pudiera optimizar el índice terapéutico.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

“Intentando lo imposible se consigue lo posible”

Henri.

2 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

En el cáncer de recto candidato a tratamiento neoadyuvante, los estudios que analizan los factores pronósticos con impacto en la supervivencia o control local se han centrado en criterios morfológicos de respuesta como RECIST (criterios de respuesta radiológica por TAC, EER o RMN), *downstaging* (descenso de estadificación patológica respecto a la clínica) o pRC (respuesta patológica completa en el espécimen quirúrgico). Cuando se utilizan técnicas de imagen para evaluar la respuesta, los resultados están limitados por la dificultad para distinguir entre tumor viable y tejido de reparación con fibrosis postradioterapia, que puede ser un factor de confusión y sobrestimar la extensión tumoral [125, 132, 133].

En la última década, la aproximación terapéutica individualizada mediante perfiles moleculares han mejorado la información de valor orientada sobre el pronóstico. [155, 163, 179]

Los avances tecnológicos también aproximan hacia un diagnóstico individualizado y un tratamiento a la medida (*"tailored"*). El PET-TAC en diagnóstico morfo-biológico y funcional, permite observar la enfermedad como un todo desde el inicio, y también sus cambios a lo largo de las distintas etapas del tratamiento oncológico. En lo que se refiere al cáncer de recto, el PET-TAC aporta una mejor estadificación preoperatoria y tras el tratamiento neoadyuvante puede predecir la categoría de respuesta patológica con PET y/o PET-TAC.

La expresión molecular de VEGFR y EGFR se ha sido estudiada de forma selectiva en cáncer colorrectal metastásico. [170, 193, 194]

La variabilidad molecular del cáncer de recto puede estudiarse con métodos disponibles asistencialmente. La hipótesis de interés traslacional se centra en averiguar en qué medida el PET-TAC y el perfil molecular (VEGFR y EGFR) aportan información predictiva y/o pronóstica de la calidad de la respuesta post-neoadyuvancia. Inicialmente se analiza si estos hallazgos se correlacionan con factores pronósticos ya establecidos, basados en hallazgos histopatológicos (estadio patológico T y N, *downstaging* T y N, TRG, pRC). En segundo lugar se valora si la combinación morfo-bio-molecular puede generar subgrupos de pacientes potencialmente respondedores (valor predictivo) o con mayor supervivencia (valor pronóstico). De esta manera, técnicas no invasivas permiten seleccionar grupos de pacientes homogéneos antes de la cirugía.

En la literatura científica, está bien establecido que existen diferentes comportamientos dentro de un mismo estadio tumoral clínicamente traslacional en cáncer de recto, generándose subgrupos de pacientes con comportamiento diverso, cuya heterogeneidad aún se puede definir con antelación. La combinación de nuevas técnicas diagnósticas no invasivas pueden ser herramientas de gran ayuda. En los pacientes que alcanzan respuesta completa, se genera un perfil morfo-bio-molecular que identifique su buen pronóstico de antemano, permitiendo modificaciones en el abordaje terapéutico como omitir, realizar una cirugía más conservadora o evitar el tratamiento adyuvante con quimioterapia; elementos de gran controversia en la actualidad.

La demostración de contenido en dianas biológicas (VEGFR o EGFR) y su dinámica postneoadyuvancia debe permitir orientar racionalmente el desarrollo terapéutico guiado.

La HIPOTESIS del trabajo pretende establecer y avanzar sobre el valor de técnicas diagnósticas morfo-bio-moleculares (PET-TAC, VEGFR y EGFR) en el cáncer de recto localmente avanzado tratado con radioterapia y quimioterapia preoperatoria y seguido de cirugía programada diferida, busca la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante, con base en los cambios observados con las técnicas de imagen descritas y su correlación con los resultados histopatológicos del espécimen quirúrgico. La hipótesis propuesta de forma sintética es:

- La hipótesis nula (H0): los resultados del PET-TAC y el perfil de expresión de marcadores moleculares (VEGFR y EGFR) obtenidos en una cohorte prospectiva, consecutiva y con intención de estadificación clínica homogéneos, NO se correlacionan con los resultados histopatológicos postneoadyuvancia y su patrón evolutivo;
- La hipótesis alternativa (H1): los resultados del PET-TAC y el perfil de expresión de marcadores moleculares SÍ se correlacionan con los resultados histopatológicos.

2.1 OBJETIVOS

Se proponen los siguientes objetivos en el presente trabajo:

2.1.1 Objetivos primarios

Estudiar el valor del PET-TAC en la estadificación diagnóstica:

- Analizar la variación de resultados obtenidos tras el tratamiento neoadyuvante;
- Analizar los valores registrados mediante PET-TAC y la correlación con diversos parámetros de respuesta patológica (factores pronósticos establecidos: downstaging, pRC, TRG y pT).

Estudiar el valor de la expresión molecular IHQ de VEGFR y EGFR en la estadificación diagnóstica;

- Establecer la expresión molecular mediante IHQ de VEGFR y EGFR y la variación del perfil molecular tras el tratamiento neoadyuvante;
- Analizar la expresión de VEGFR, EGFR la variación del perfil de expresión molecular y la correlación con diversos parámetros de respuesta patológica (factores pronósticos establecidos: downstaging, pRC y TRG).

2.1.2 Objetivos secundarios

- Analizar la eficacia del PET-TAC como predictor diagnóstico y evaluador de respuesta al tratamiento neoadyuvante;
- Analizar el valor predictivo de la expresión molecular IHQ de VEGFR y EGFR;
- Analizar la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de recidiva local;
- Analizar si los parámetros del PET-TAC y expresión molecular IHQ de VEGFR y EGFR tienen algún valor como factor pronóstico en el análisis uni-/multivariante de la supervivencia de los pacientes;

- Elaborar un algoritmo que permita integrar estas nuevas técnicas en el abordaje integral del CRLA.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

*“Cada paciente es una situación inédita que requiere
nuestros conocimientos y habilidades”*

Saturno.

3 PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 METODOLOGÍA

3.1.1 Diseño del estudio

Se ha diseñado un estudio observacional, analítico, prospectivo no aleatorizado.

3.1.2 Ámbito

Institución: Hospital General Universitario Gregorio Marañón y Clínica La Luz, de Madrid.

Servicios médico-quirúrgicos con implicación científico-asistencial:

- Oncología Radioterápica.
- Oncología Médica.
- Cirugía General y Aparato Digestivo.
- Anestesia y Reanimación.
- Radiología e Imagen médica.
- Medicina Nuclear.
- Anatomía Patológica.

3.1.3 Población

La población objetivo incluyó a pacientes con diagnóstico confirmado de adenocarcinoma de recto localmente avanzado (cT3-4N0/+M0) remitidos al Hospital General Universitario Gregorio Marañón y Clínica La Luz de Madrid, que fueran potencialmente candidatos a un tratamiento radical con componente neoadyuvante, resección quirúrgica y sobreimpresión con radioterapia intraoperatoria seguida de quimioterapia neoadyuvante.

3.1.4 Muestra

Para obtener la muestra se utilizó una técnica de muestreo consecutivo no aleatorizado, mediante la cual se incluyeron todos los pacientes remitidos al Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Comité de Tumores y/o Servicio de Oncología Radioterápica) y Clínica La Luz con diagnóstico histológico confirmado que cumplieran todos los criterios de inclusión y no presentara ninguno de los criterios de exclusión. Los estudios PET-TAC se realizaron en la Unidad de Medicina Nuclear de la Clínica La Luz.

3.1.5 Los criterios de inclusión

- Haber entendido y firmado el consentimiento informado;
- Diagnóstico de adenocarcinoma de recto primario confirmado histológicamente, localizado entre 0 y 15 cm del margen anal;
- No evidencia de metástasis a distancia. Se admiten pacientes con sospecha de metástasis hepática única, susceptibles de cirugía con intención radical;
- Estado general con puntuación según ECOG entre 0 y 2, o con un Karnofsky mayor o igual del 60%;
- Estadio tumoral, establecido mediante los métodos diagnósticos posteriormente descritos, cT3-4Nx ó cTx N+, de acuerdo con el sistema de estadificación TNM de la AJCC 6ª edición;
- Se admite colostomía de descarga en casos de obstrucción completa;
- Requerimientos analíticos: recuento leucocitario plásmático >3.000/ml; plaquetas >100.000/ml; hemoglobina >9 gr/dl; creatinina sérica <1,5 mgr/dl; bilirrubina <1,5 veces los niveles

normales; transaminasas (GOT, GPT) \leq 2,5 veces los niveles normales; fosfatasa alcalina $<$ 5 veces los niveles normales. La evaluación previa al tratamiento debe ser llevada a cabo según el protocolo diagnóstico preestablecido (*vid* apartado 3.1.3);

- Edad $>$ 18 años.

3.1.6 Los criterios de exclusión

No son criterios de selección la comorbilidad salvo que contraindiquen la cirugía. La comorbilidad se define como la presencia de enfermedad cardiovascular que requiera tratamiento farmacológico, diabetes mellitus, broncopatía en tratamiento farmacológico u otras enfermedades no oncológicas con seguimiento y tratamiento médico estrecho.

Siendo los criterios de exclusión:

- Recidiva de un carcinoma de recto previamente tratado;
- Haber recibido tratamiento radioterápico o quimioterápico previo;
- Pacientes con enfermedad localmente avanzada irresecable;
- Pacientes con diseminación a distancia sincrónica, no susceptibles de tratamiento radical;
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Presentar enfermedades malignas intercurrentes, excepto basoepitelioma dérmico inactivo, carcinoma in situ de cérvix o cáncer de colón sincrónico mientras sea Tis o T1 resecado de forma completa;

- Haber presentado otro cáncer invasivo a no ser que el antecedente fuera de al menos 5 años y el estado libre de enfermedad;
- Neuropatía periférica sensitiva > grado 1;
- Contraindicación de alguno de los fármacos del esquema del estudio.

3.1.7 Periodo del estudio

El periodo comprendido entre 2005 y el 2007, incluyendo únicamente pacientes que potencialmente fueran a completar el protocolo de tratamiento.

3.2 ESTADIFICACIÓN Y EVALUACIÓN CLÍNICA

Para el diagnóstico se realizó una historia clínica detallada, exploración física completa, tacto rectal, hemograma, bioquímica de función renal y hepática, marcadores tumorales (CEA) y radiografía simple de tórax.

- **Endoscopia**, (colonoscopia y sigmoidoscopia) con toma de biopsias y confirmación histológica fue un requerimiento obligatorio en todos los pacientes. Con esta prueba se determinó la localización y extensión del tumor respecto al margen anal y se descartó la presencia de tumores sincrónicos en el colón.
- **TAC abdomino-pélvico**, para identificar la lesión primaria, evaluar la presencia de adenopatías, afectación de órganos adyacentes y/o de la grasa perirrectal o metástasis hepáticas.

- **ECOGRAFIA ENDORRECTAL**, para estimar la profundidad de extensión en la pared rectal, la presencia de adenopatías perirrectales, el compromiso de afectación circunferencial y además confirmar la distancia de la lesión con respecto al margen anal.
- **RMN pélvica**, cuando se requiera para descartar afectación de órganos vecinos (opcional).
- **PET-TAC**, como elemento innovador para estudiar su valor en el diagnóstico del cáncer de recto localmente avanzado a nivel loco-regional y a distancia, con posterioridad al tratamiento neoadyuvante para evaluar su papel en el análisis de respuesta a dichos tratamientos.

Estas pruebas se llevaron a cabo antes del inicio del tratamiento para determinar los criterios de inclusión y realizar la estadificación inicial de la enfermedad.

Para realizar la Re-estadificación preoperatoria se realizaron los siguientes estudios previos a la cirugía: ecografía endorrectal, TAC toraco-abdomino-pélvico y PET-TAC; entre 4-6 semanas posteriores a la finalización del segmento de quimioirradiación.

Ello con el fin de evaluar el grado de respuesta clínica obtenida con el tratamiento neoadyuvante y descartar la presencia de progresión local o a distancia.

3.2.1 Criterios diagnósticos del PET-TAC

Se utilizó un equipo híbrido PET-TAC modelo GEMINI Phillips con sistema PET que permite la reconstrucción de imágenes en 3 dimensiones y sistema TAC helicoidal de 2 cortes. Se realizaron un estudio al momento del diagnóstico y otro de re-estadificación tras el

tratamiento neoadyuvante. Además se realizaron 2 series en cada estudio: uno de cuerpo entero de estadificación total estándar y otro en prono selectivo de la zona pélvica.

En el informe emitido de cada estudio PET-TAC se especificó la captación y topografía sistémica, la volumetría de la lesión (longitudinal, transversal y antero-posterior), así como captaciones pélvicas, ganglionares y otros hallazgos.

El cálculo del SUV_{máx.} (*standard uptake value*) se realizó con la valoración de imágenes por médicos nucleares de manera visual semicuantitativa máximo con la siguiente fórmula:

$$\text{SUV}_{\text{máx.}} = [18\text{-FDG}(\text{Bq/ml}) \times 100 / 18\text{-FDG}(\text{Bq/inject}) \times \text{peso}(\text{kg})]$$

El rango de valor de SUV_{máx.} considerado sospechoso de afectación maligna fue > 3, dudoso entre 2-3 y < 2 captaciones benignas.

Para el análisis de respuesta tras tratamiento neoadyuvante de los parámetros analizados del PET-TAC se utilizaron los siguientes parámetros:

- La captación en la tumoración primaria máxima en el momento del diagnóstico (**SUV1_{máx.}**);
- La volumetría de la tumoración primaria (**vol. 1-cc**);
- La captación en la tumoración primaria máxima en el estudio de re-estadificación (**SUV2_{máx.}**);
- La volumetría de la tumoración primaria máxima en el estudio de re-estadificación (**vol. 2-cc**);
- El índice de respuesta (IR) que responde a la siguiente fórmula:

$$IR \text{ (índice de respuesta) } \%SUV = [(SUV1_{m\acute{a}x.} - SUV2_{m\acute{a}x.}) / SUV1_{m\acute{a}x.}] / 100$$

- Los valores de la diferencia absoluta:

$$difSUV_{m\acute{a}x.} = SUV1_{m\acute{a}x.} - SUV2_{m\acute{a}x.}$$

- Valor de glicolisis de la lesión (Total lesión glycolisis, TLG), para medir la actividad metabólica en las células viables.

$$TLG = [(SUV1_{m\acute{a}x.} \times Vol1) - (SUV2_{m\acute{a}x.} \times Vol2)] / (SUV1_{m\acute{a}x.} \times Vol1) \times 100$$

3.2.2 Análisis patológico e inmunohistoquímico

El análisis del espécimen quirúrgico fue realizado de forma rutinaria con descripción macroscópica y microscópica, tras fijarlos con parafina, determinando el tamaño tumoral, histopatología, grado de diferenciación, distancia al margen anal, número de ganglios disecados y afectación de los mismos (como se detallara en la tabla de resultados 4.12). También se detalló si la afectación en profundidad tras el tratamiento neoadyuvante era con focos microscópicos (*mic*) o macroscópicos (*mac*).

La clasificación del cáncer de recto se realizó según los criterios de la *International Union Against Cancer (UICC)*. Esta clasificación sigue las reglas generales del Sistema TNM. (Ver Tablas 1.1, *clasificación TNM y estadificación del cáncer de recto*)

En los últimos estudios patológicos, se ha propuesto crear un nuevo concepto que analizar los cambios observados en el espécimen patológico relacionados a la respuesta al tratamiento neoadyuvante, creándose diferentes escalas de respuesta o regresión tumoral, según distintos autores en diferentes localizaciones. En nuestro estudio utilizaremos la **escala de regresión tumoral de Rödel** (TRG= *tumor regression grade*, *Rödel's criteria score*). Siguiendo las

indicaciones de la tabla y las imágenes adjuntas (ver Tabla 1.3), se estratificarían de 0 a 4, siendo: TRG=0 aquellos especímenes sin muestras de respuesta o fibrosis (estable); TRG=1 en los que se observan células tumorales sin prácticamente cambios y respuesta < 25% (respuesta mínima); TRG=2 cuando el residuo de células tumorales oscila entre 25-50% y existe un predominio de fibrosis (respuesta parcial); TRG=3 cuando existe > 50% de respuesta que predomina sobre las células tumorales y predominio de fibrosis (Respuesta parcial mayor); y en el caso de TRG=4 no se encuentra tumor residual (NRT, respuesta completa).

3.2.3 Análisis Inmunohistoquímico VEGFR

Se utilizaron bloques de parafina revisados por el servicio de Anatomía Patológica del H.G.U. Gregorio Marañón. El tejido fue fijado en parafina y revisados por el servicio de Anatomía Patológica del H.G.U. Gregorio Marañón. Se analizaron 37 muestras de biopsia endoscópica y 33 muestras del espécimen quirúrgico.

Se obtuvieron cortes histológicos de 4 micras de espesor a partir del material fijado en formol al 10% e incluido en parafina. Dichas muestras fueron desparafinadas con Xileno a temperatura ambiente durante 15 minutos y posteriormente rehidratadas con soluciones de concentración decreciente de etanol hasta llegar al agua destilada. Los cortes histológicos se sometieron a continuación a un proceso de recuperación antigénica inducida por calor (en recipiente a presión durante 2 minutos o 365 minutos en un procesador de microondas). Se incubó con una dilución 1:20 policlonal de ratón con anticuerpo VEGFR2 (LabVision, MI, USA). El procedimiento continuó con la aplicación del anticuerpo primario específico y después el tejido fue

sometido a tratamiento con una solución al 3% de agua oxigenada durante 10 minutos para bloquear la peroxidasa endógena. Se aplicó el sistema de visualización EnVision™ Detection Kit Peroxidase/ DAB automatizado (TechMate 500 DAKO). Este procedimiento se caracteriza por utilizar un polímero que lleva adheridos el anticuerpo secundario y la enzima peroxidasa. Posteriormente se reveló con diaminobencidina (DAB) para identificar la localización del antígeno. Por último se realizó la tinción nuclear de contraste con hematoxilina.

La evaluación de la técnica de inmunohistoquímica fueron realizada por dos patólogos expertos en digestivo que desconocían la historia del paciente. La expresión de VEGF se midió a nivel citoplasmático y solamente las células claramente inmunorreactivas son registradas como positivas. La expresión de VEGF fue categorizada como positiva (>10% de células teñidas) o negativas (<10% de las células teñidas). Se utilizó una escala semicuantitativa, que describe el porcentaje de células tumorales positivas en cada caso en intervalos de 5% (de 0% a 100%). Esta escala ha sido previamente validada con gran acuerdo inter-observador entre patólogos independientes. La intensidad de captación según la escala cualitativa de 0-nula, +-débil, ++-moderada, +++-fuerte. El nivel de expresión de VEGFR fue estimado de forma semicuantitativa usando una escala inmunorreactivo (IRS), que combina la intensidad (grados de 0-3: 0-negativo, 1-débil, 2-moderado, 3-fuerte) y extensión (porcentaje extensión 1-0-25%, 2-26-50%, 3-51-75%, 4-76-100%), el IRS de 0-7 se obtuvo por la suma de ambos parámetros. Se estratificó una variable dicotómica como baja expresión (IRS 0-3) y alta (IRS 4-7).

3.2.4 Análisis inmunohistoquímico EGFR

Se utilizaron bloques de parafina revisados por el servicio de Anatomía Patológica del H.G.U. Gregorio Marañón. Se analizaron 37 muestras de biopsia endoscópica y 34 muestras del espécimen quirúrgico del tumor primario.

Se obtuvieron cortes histológicos de 4 micras de espesor a partir del material fijado en formol al 10% e incluido en parafina. Dichas muestras fueron desparafinadas con Xileno a temperatura ambiente durante 15 minutos y posteriormente rehidratadas con soluciones de concentración decreciente de etanol hasta llegar al agua destilada. Los cortes histológicos se sometieron a continuación a un proceso de recuperación antigénica inducida por calor (365 minutos en un procesador de microondas). El análisis del EGFR en el espécimen fue realizado por inmunohistoquímica usando dilución 1:20 del anticuerpo Mena Path (receptor tipo I H11). El procedimiento continuó con la aplicación del anticuerpo primario específico y después el tejido fue sometido a tratamiento con una solución al 3% de agua oxigenada durante 10 minutos para bloquear la peroxidasa endógena. Se aplicó el sistema de visualización EnVision™ Detection Kit Peroxidase/ DAB automatizado (TechMate 500 DAKO). Este procedimiento se caracteriza por utilizar un polímero que lleva adheridos el anticuerpo secundario y la enzima peroxidasa. Posteriormente se revela con diaminobencidina (DAB) para identificar la localización del antígeno. Por último se realizó la tinción nuclear de contraste con hematoxilina. Los especímenes se examinaron con microscopio de luz con objetivo a 10X y 20X.

Los resultados inmunohistoquímicos se evaluaron de acuerdo con la extensión e intensidad. El patrón de tinción es citoplasmático a nivel

de la membrana celular: porcentaje bajo entre 10-30% de las células teñidas, moderado entre 30-70% de las células y alto cuando más de un 70% de las células mostraba tinción positiva y negativo con un porcentaje inferior al 10%. Todos los análisis inmunohistoquímica fueron realizados en el mismo Departamento.

3.3 PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

Los pacientes incluidos en el estudio siguieron el protocolo de tratamiento según la secuencia que describe la figura 3.1, con excepción de que se produjera alguno de los siguientes supuestos:

- Progresión de la enfermedad;
- Cambios generales o específicos en las condiciones originales de los pacientes que hicieron inadmisibles la continuidad del tratamiento a juicio de su médico responsable;
- Efectos adversos inaceptables que requirieran la modificación grave del protocolo (especificado en el apartado 3.4.4 de esta sección);
- Decisión del paciente de no continuar los tratamientos.
- Enfermedad intercurrente que contraindicara la administración de los tratamientos.

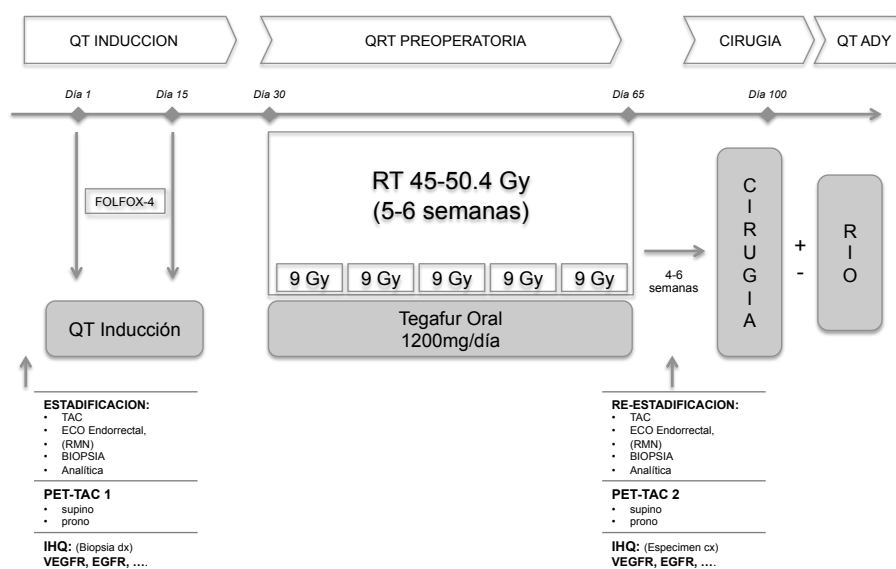
3.3.1 Radioterapia

Para la realización de la simulación radioterápica todos los pacientes fueron inmovilizados en decúbito prono. Se utilizaron cunas termoplásticas individualizadas como método de inmovilización de la pelvis. Los límites anatómicos de los campos de tratamiento y las referencias de posicionamiento se estimaron y diseñaron en un

simulador de manera individualizada, administrando contraste por vía endorrectal para definir la morfología de la luz rectal y delimitando el margen anal mediante un marcador radiopaco metálico para documentar su posición respecto a las placas radiográficas de simulación.

Posteriormente, se realizó a todos los pacientes un TAC helicoidal de localización en la posición de tratamiento, cuyas imágenes fueron transferidas por red al planificador dosimétrico *XiO v.4.3.1 (Elekta, US)* ubicado en la Unidad de Radiofísica Hospitalaria.

Figura 3.1. Esquema de tratamiento y protocolo del estudio.



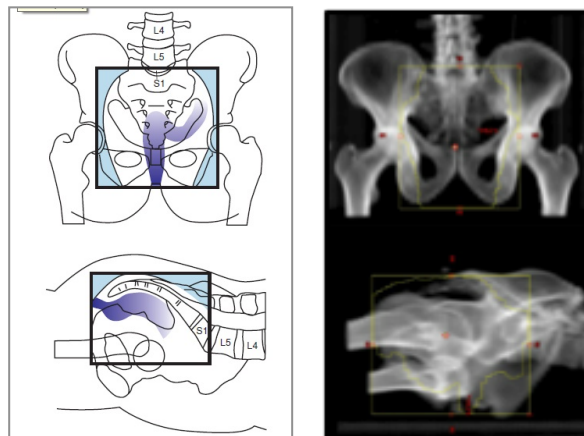
Una vez procesadas las imágenes, se usaron criterios estándar para definir los volúmenes de tratamiento (GTV, CTV, y PTV), así como los órganos de riesgo (OR), idénticos para todos los pacientes incluidos en el estudio, según normativa internacional ICRU-62:

- **GTV (Gross Tumor Volume):** Tumor macroscópico demostrable y adenopatías mesorrectales macros-cópicas;
- **CTV (Clinical Target Volume):** GTV + Enfermedad subclínica: áreas de drenaje linfático regionales, mesorecto, región presacra y perineal, el esfínter anal se incluirá en los tumores por debajo de 5 cm desde el margen anal);
- **SM (Set up Margin):** Margen de seguridad por incertidumbres en el tratamiento;
- **PTV:** CTV + SM;
- **PTV BOOST:** GTV+2 cm;
- **OR:** Órganos de riesgo: vejiga, cabezas femorales, intestino delgado y esfínter anal.

Habitualmente se emplearon 3 ó 4 campos convergentes opuestos, isocéntricos y conformados para generar el volumen blanco, cuyas incidencias fueron anterior, posterior, lateral derecho e izquierdo. Aunque se individualizaron los parámetros técnicos de irradiación, los criterios oncológicos radioterápicos fueron acordados entre especialistas con mentalidad propia de protocolo asistencial institucional.

Las recomendaciones para la delimitación de los campos de tratamiento fueron definidas por el CTV contorneado o mediante conformación manual por el radioterapeuta, de acuerdo a límites estándar.

Figura.3.2 Límites de campo de tratamiento RTE y DDR.



Los límites recomendados de los campos A-P y P-A fueron:

- Inferior: al menos 5 centímetros por debajo del margen inferior del tumor, o en el margen anal para los tumores más distales;
- Superior: unión L5-S1 ó L4-L5 para los tumores localizados por encima de los 10 centímetros desde el margen anal. En lesiones sigmoides (por encima de 12 centímetros desde el margen anal) se aceptó extender los campos de tratamiento a las regiones ganglionares hasta L2.

Los límites recomendados de los campos laterales fueron:

- Superior: el correspondiente a los campos A-P/P-A;
- Inferior: el correspondiente a los campos A-P/P-A;
- Anterior: 1 cm por delante de la sínfisis de pubis en los T4 y en su mitad en los T3;
- Posterior: hasta incluir la totalidad del sacro.

La **dosis** de radioterapia prescrita fue de 45 Gy para todo el PTV inicial, y 50,4 Gy sobre la tumoración rectal macroscópica con margen de seguridad, administrada en 28 fracciones, durante 6 semanas de tratamiento, utilizando un fraccionamiento diario de 1,8 Gy al día, 5 días a la semana, de lunes a viernes.

La planificación dosimétrica se llevó a cabo por los especialistas en Radiofísica Hospitalaria, y se ajustó a la normativa ICRU-62, prescribiéndose la dosis terapéutica en el punto de normalización o ICRU. Se permitió una inhomogeneidad de dosis dentro del volumen de tratamiento (PTV) entre -5% y +7% del total de la dosis prescrita.

Se adjuntó informe del Histograma Dosis-Volumen resultante tanto del PTV como de todos los órganos de riesgo con significación clínica, controlando los siguientes parámetros para cada uno de ellos: dosis media, dosis mínima y dosis máxima. Se utilizaron haces de fotones de alta energía generados por un acelerador lineal (Elekta Oncology Systems): 15 MV en la mayoría de los casos, y al menos 6 MV en pacientes con anatomía pélvica de pequeñas dimensiones y dosimetría aceptable.

El ajuste de los dispositivos de colimación se realizó de forma automática a 0.5 cm del PTV definido. En función del acelerador lineal utilizado, se utilizaron bloques de material de alta absorción de radiación o dispositivos de colimación multiláminas automatizados (MLC: *Multileaf Collimator*) para lograr la conformación individualizada de los campos y proteger los tejidos no expuestos a riesgo de afectación tumoral o recidiva post-quirúrgica.

Durante el tratamiento radioterápico, se llevaron a cabo verificaciones semanales de posicionamiento a todos los pacientes

mediante comparación de las placas radiográficas obtenidas en la unidad de tratamiento y la radiografía digital reconstruida a partir de las imágenes TAC (DRR: *Digital Reconstructed Radiograph*).

3.3.2 Quimioterapia

3.3.2.1 Neoadyuvancia con oxaliplatino: esquema FOLFOX 4

Día 1:

- Oxaliplatino 85 mgr/m² en 250 ml de solución de glucosa al 5% en infusión de 2 horas;
- Leucovorin (LV) 200 mgr/m² (forma DL) o 100 mgr/m² (forma L) en 250 ml de solución de glucosa al 5% en infusión de 2 horas;
- 5-FU 400 mgr/m² en bolo;
- 5-FU 600 mgr/m² en infusión continua durante 22 horas.

Día 2:

- LV 200 mgr/m² (forma DL) o 100 mgr/m² (forma L) en 250 ml de solución de glucosa al 5% en infusión de 2 horas;
- 5-FU 400 mgr/m² en bolo;
- 5-FU 600 mgr/m² en infusión continua durante 22 horas.

Este esquema se repitió cada 2 semanas. El oxaliplatino no se mezcló con LV ni 5-FU. Se usó premedicación antihemética (anti H3).

3.3.2.2 Tegafur oral concomitante

1.200 mgr/día distribuidos en dosis de 400 mg cada 8 horas durante todos los días de radioterapia, incluido fines de semana y festivos. No se modificó la dosis inicial en función de la presencia de comorbilidad asociada, edad o índice de Karnofsky.

3.3.2.3 Quimioterapia adyuvante postoperatoria

A pesar de que el protocolo no establecía la obligatoriedad de la adyuvancia con quimioterapia sistémica, todos los pacientes con evidencia anatomopatológica de enfermedad residual se consideraron candidatos a recibir quimioterapia postoperatoria. En los pacientes con respuesta patológica completa, la quimioterapia postoperatoria podía ser omitida a criterio del médico responsable. De la misma manera, el médico responsable podía omitir la administración de quimioterapia adyuvante en los casos en los que se hubiera producido una toxicidad importante en el segmento preoperatorio o debido a criterios de comorbilidad que cuestionasen una intensidad de dosis quimioterápica aceptable. El tratamiento quimioterápico consistió en diversos esquemas de quimioterapia: FOLFOX-4, Xeloda, FOLFIRI y esquema de la Clínica Mayo (5-FU y Leucovorin*4 ciclos).

3.3.3 Cirugía

La resección quirúrgica radical se programó dentro de las 6 semanas posteriores a la finalización de la quimioirradiación neoadyuvante. Participaron un total de 19 cirujanos senior según disponibilidad y decisión institucional, distribuidos en tres equipos quirúrgicos diferentes. Se definieron criterios estrictos para la elección de técnica quirúrgica, siempre que se aseguren márgenes de resección de seguridad suficientes. Como técnicas quirúrgicas aceptadas, se contemplaron: resección anterior baja, amputación abdomino-perineal, escisión mesorrectal, resección endoanal. Así mismo, tampoco se exigió la realización de exéresis total mesorrectal, dejándolo a criterio de cada equipo quirúrgico participante, aunque se consideraba un elemento terapéutico altamente recomendable.

3.3.4 Radioterapia intraoperatoria

La radioterapia intraoperatoria (RIO) sobre la región presacra se incorporó como un componente de sobreimpresión selectiva sobre un área de alto riesgo de recidiva. Se eligió el aplicador con el diámetro más grande posible que se pudiera colocar de manera adecuada en el interior del marco óseo de la pelvis excluyendo del interior del aplicador (área dosimétricamente útil) todos los tejidos pélvicos normales desplazables. Se realizó identificación visual de las estructuras y control de dosis limitantes para la irradiación como son los uréteres (utilizando señaladores “*vesselloop*”), las asas intestinales y el muñón rectal (protegido mediante retractores mecánicos retropúbicos). Se realizó hemostasia rigurosa para evitar el efecto “*bolus*” respecto a los electrones por acumulación de fluido en la cavidad pélvica inferior. Se utilizó aplicadores biselados (30° ó 45°) que se adapten a la anatomía de la región presacra. El transporte del paciente desde el quirófano ubicado en el propio Servicio de Oncología Radioterápica hasta el Acelerador Lineal se efectuó según procedimiento protocolizado coordinado por un oncólogo radioterapeuta en colaboración con 10 profesionales sanitarios, que incluían cirujano, anestesista, enfermeras, auxiliares sanitarios y técnicos de radioterapia. El *boost* con radioterapia intraoperatoria se realizará en aceleradores lineales con electrones de energía variable en función de los cálculos dosimétricos entre 4 y 12MeV. Se comprobó y documentó cada procedimiento de RIO con registro fotográfico y grabación de vídeo. Los parámetros de RIO fueron documentados en impresos individualizados con los datos de interés clínico, dosimétrico, técnico y de enfermería, siendo incluidos

en la historia clínica del paciente y en la documentación propia del archivo del programa RIO.

3.4 SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS

3.4.1 Durante el tratamiento

Revisión semanal mediante historia clínica, exploración física y controles analíticos que incluyeron hemograma, bioquímica, función renal y hepática.

Exploración	<1 año	1-5 años	> 5 años
Anamnesis y exploración física	3 meses	6 meses	Anual
Hemograma, BQ general	3 meses	6 meses	Anual
CEA, CA 19.9, CA 125	3 meses	6 meses	Anual
Rx Tórax	6 meses	6 meses	Anual
TAC abdomino-pélvico	6 meses	6 meses	Anual
Colonoscopia	6 meses	Anual	Anual

3.4.2 Reevaluación después de tratamiento preoperatorio

Estadificación con EER y TAC abdomino-pélvico. Se añadió el PET-TAC.

3.4.3 Seguimiento

1ª Revisión a las 4 semanas de la cirugía, 2ª tras la quimioterapia adyuvante postoperatoria, cada 6 meses durante los 5 primeros años y posteriormente con carácter anual. Las pruebas realizadas se detallan en la Tabla 3.1.

En los pacientes que se confirmó recaída se les trataró con cirugía de rescate en los casos que fue posible o con quimioterapia o radioterapia según la indicación clínica específica.

Tabla 3.1. Estudios y periodicidad en el seguimiento de los pacientes después del tratamiento.

3.4.4 Toxicidad y modificaciones

La toxicidad aguda atribuible al tratamiento con quimioterapia y radioterapia fue categorizada según los *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v3.0) del *National Cancer Institute* (NCI) para toxicidad aguda y tardía.

3.4.4.1 FOLFOX-4 neoadyuvante

Las modificaciones de la dosis se debían efectuar según la peor toxicidad observada durante el ciclo quimioterápico previo.

En caso de toxicidad significativa grado 3-4, la administración del tratamiento debía retrasarse hasta observar una resolución completa en caso de diarrea y/o estomatitis, un grado ≤ 2 en caso de radiodermitis y un recuento de neutrófilos y plaquetas > 1500 y > 100.000 respectivamente, en caso de mielosupresión. Una vez confirmada la recuperación del paciente, se permitía administrar el segundo ciclo de FOLFOX-4 con una reducción del 25% de la dosis de 5-FU y Oxaliplatino.

Si se registraban parestesias asociadas a dolor o con deterioro funcional de más de una semana de duración (toxicidad aguda grado > 3), se realizaba una reducción de la dosis de oxaliplatino del 25%, estableciéndose la interrupción definitiva del FOLFOX-4 si éstas se mantenían persistentes entre ambos ciclos (> 14 días).

En el caso de retraso del tratamiento más de 3 semanas o desarrollo de cualquier toxicidad grado 4 repetida a pesar de la reducción de la dosis, la quimioterapia neoadyuvante fué interrumpida definitivamente.

3.4.4.2 Radioterapia Externa

El protocolo del estudio no contemplaba la interrupción programada del tratamiento radioterápico. Se debía interrumpir la radioterapia externa en caso de toxicidad aguda severa, especificando en la ficha de tratamiento el criterio clínico específico que indicaba la interrupción.

El tratamiento debía ser interrumpido por diarrea u otros síntomas locales grado ≥ 3 que no se controlaran con el tratamiento de soporte adecuado, permitiéndose su reanudación cuando los efectos adversos revirtieran a una intensidad de grado < 2 .

No se introdujeron modificaciones de la dosis total prescrita por la suspensión temporal del tratamiento. Si la radioterapia era interrumpida por toxicidad del tratamiento, el Tegafur debía ser prolongado hasta el final de la irradiación.

3.4.4.3 Quimioterapia radiosensibilizante con Tegafur

La toxicidad aguda al Tegafur fue cuidadosamente monitorizada, estando permitido hacer las modificaciones de dosis necesarias. Los principales efectos adversos descritos incluían náuseas y vómitos de mediana intensidad, diarrea, estomatitis, mielosupresión y reacciones mucocutáneas, y menos frecuentemente, síndrome cerebeloso y toxicidad cardíaca.

Si se detectaba alguna de las siguientes toxicidades en grado ≥ 3 , el Tegafur debía ser suspendido y la radioterapia interrumpida hasta que los efectos adversos fueran de grado < 2 : náuseas y vómitos o diarrea, estomatitis, pérdida de peso $>10\%$, síndrome mano-pie, toxicidad hepática, neutropenia o trombocitopenia.

Una vez resuelta la toxicidad severa, el Tegafur se podía reintroducir con una reducción de dosis del 33% (800 mgr./día). Si la toxicidad grado 3 persistía más de 2 semanas a pesar de la interrupción del tratamiento y de las medidas de soporte adecuadas, se suspendía la quimioirradiación y se programaba la cirugía. Si tras revertir la toxicidad grado 3 y reiniciar el tratamiento, los efectos adversos graves reaparecían, se debía considerar suspender el segmento preoperatorio y programar la cirugía.

3.4.4.4 Tratamiento de soporte

Durante todo el tratamiento antineoplásico se administró a los pacientes aquellos cuidados médicos y de enfermería que requirieran para una mejor tolerancia y cumplimiento del mismo.

La radiodermatitis fue tratada con analgésicos y antiinflamatorios locales en forma de productos de aplicación tópica. Para la rectitis se recomendó el uso de antiinflamatorios locales o sistémicos. En caso de diarrea se pautó loperamida y una adecuada reposición hidroelectrolítica. En caso de náuseas o vómitos, se administraron antieméticos del tipo de la metoclopramida o antagonistas de los receptores H3 (ondansetron o granisetron). En caso de intolerancia digestiva alta se administraron protectores gástricos del tipo del sucralfato, antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones. La estomatitis debía ser tratada con analgésicos en suspensión

tópica, orales y sistémicos. El Tegafur debía ser suspendido cuando impidiera una ingesta hídrica y calórica adecuada. El eritema de palmas y plantas doloroso se consideró –en caso de aparecer– motivo para la suspensión de la quimioterapia. Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus o neuropatía periférica fueron instruidos para comunicar cualquier cambio o alteración en la sintomatología habitual. En caso de astenia y anorexia o pérdida de peso mayor al 5%, los pacientes fueron atendidos regularmente durante el tratamiento por un especialista en Endocrinología y Nutrición, con el fin de recibir los suplementos nutricionales orales o parenterales que necesitaran para cumplir adecuadamente el protocolo terapéutico. Si la hemoglobina alcanzaba niveles inferiores a 10,5 g/dl y se asumía que la causa estaba relacionada con la quimioterapia, podía considerarse el uso de eritropoyetina. Si se producía un descenso brusco de la hemoglobina a consecuencia de sangrado digestivo (rectorragias) se contemplaba la indicación de transfusión de concentrado de hematíes.

3.5 EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA

Los especímenes quirúrgicos fueron enviados en fresco al Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. El tumor residual o las lesiones presentes en la pared intestinal fueron medidos y se fijó la pieza en formalina al 4% durante 24 horas.

3.5.1 Examen anátomo-patológico

El examen anátomo-patológico de la pieza quirúrgica se realizó de manera prospectiva. Los parámetros evaluados incluyeron una

descripción macroscópica de la lesión neoplásica, tamaño bidimensional, localización en la pared rectal y grado de afectación circunferencial, así como descripción del estado de los tejidos perirrectales y medida de la distancia a los márgenes de resección superior e inferior. Se identificaron el número y aspecto de los ganglios linfáticos perirrectales aislados. En cada pieza postquirúrgica individual, además del análisis histológico completo del área anómala, se obtuvieron al menos 10 secciones de cada región de interés para estudio anátomo-patológico completo.

Microscópicamente se describieron detalladamente las características tumorales, el grado celular, la profundidad mural de infiltración tumoral y los fenómenos reactivos del tejido no neoplásico circundante. Se recogieron el número, el tamaño y el estado de las estructuras ganglionares. Así mismo, se evaluaron las características microscópicas de los márgenes de resección tanto en sentido radial como longitudinal (proximal y distal). Se realizó una revisión completa de la estructura de la pared intestinal para identificar la presencia de fibrosis, lesiones vasculares, regeneración mucosa y signos asociados a intensa regresión tumoral (lagos mucinosos, granulomas, calcificación).

Se consideró que existía efecto de descenso de estadificación (**downstaging**) cuando se producía una disminución en el estadio tumoral patológico, bien en la categoría T y/o N, respecto al estadio tumoral clínico establecido previamente al inicio del tratamiento.

Retrospectivamente, los hallazgos patológicos post-quimioirradiación fueron categorizados para cuantificar la respuesta patológica en función de la estimación de la cantidad de enfermedad tumoral residual y correlacionarlos con el estadio inicial tumoral. La categoría

pTmic se definió para los hallazgos compatibles con enfermedad tumoral residual mínima, consistentes en nidos microscópicos aislados de células tumorales en el seno de tejido cicatricial de reparación a las secciones histopatológicas correspondientes a la zona tumoral inicial, con independencia del grado de invasión tumoral de las distintas estructuras de la pared rectal o de los tejidos adyacentes. Se incluyeron en esta categoría las respuestas patológicas completas (ypT0). Si la persistencia de tejido tumoral viable era mayor a la descrita para el tipo *pTmic*, se le asignaba la categoría de residuo macroscópico (*pTmac*). La categoría ganglionar se registró exclusivamente en función de la presencia o ausencia de afectación metastásica residual en la estructura linfática.

Posteriormente, estos hallazgos fueron catalogados y extrapolados en grupos de equivalencia a la reciente clasificación internacional de **cuantificación de respuesta patológica TRG** de Rödel (*Tumor Regression Grade*) según sus categorías de efecto:

- TRG 0: Ausencia de respuesta al tratamiento neoadyuvante *pTmac*;
- TRG 1-2: Tejido tumoral dominante y signos de fibrosis variables (<50%) *pTmac*;
- TRG 3: Escasas células tumorales y fibrosis (>50%) +/- sustancia mucoide *pTmic*;
- TRG 4: No hay células tumorales, solo tejido fibrótico ypT0.

De acuerdo a este análisis, se estratificaron en dos grupos: un grupo fue *TRG-respondedores* cuyo TRG corresponde a 3 ó 4 y el otro, *TRG-no respondedores*, cuyo TRG fue de 0 a 2.

3.5.2 La evaluación del perfil inmunohistoquímico

La evaluación del perfil inmunohistoquímico de los marcadores moleculares EGFR y VEGFR fue realizada en las muestras patológicas endoscópicas y del espécimen quirúrgico del tumor primario que fueron viables en cuanto a tejido suficiente y tejido disponible para el análisis. De acuerdo a las técnicas estándares previamente descritas (apartado 3.2.2 de esta sección) se categorizaron los pacientes de la siguiente forma.

3.5.2.1 Para el marcador VEGFR se realizó análisis cualitativo (-/+ /++ /+++) y cuantitativo (0%-100%)

Para ambas escalas se consideró sobreexpresión positiva en los casos de intensidad $\geq +$ ó $>0\%$. Se estratificaron los pacientes de acuerdo a ausencia (negativos) o presencia (positivo) de sobreexpresión, al diagnóstico y tras el tratamiento neoadyuvante. También se categorizaron los cambios observados en cada paciente en la sobreexpresión de acuerdo a si disminuyó la captación (supresión de la sobreexpresión) o no hubo cambios después del tratamiento neoadyuvante.

3.5.2.2 Para el marcador EGFR se realizó análisis cuantitativo (0%-100%)

Considerando la sobreexpresión positiva en los casos de $>1\%$, se estratificaron los pacientes en dos grupos: ausencia de sobreexpresión (negativo) o presencia de sobreexpresión (positivo) tanto al diagnóstico como después del tratamiento neoadyuvante. También se categorizaron los cambios observados en la sobreexpresión de acuerdo a si disminuyó la captación (supresión de la sobreexpresión) o no hubo cambios después del tratamiento neoadyuvante.

3.6 EVALUACIÓN DE RESULTADOS DEL PET-TAC

Se realizó el análisis en todos los estudios realizados al diagnóstico y previamente a la cirugía. Se describieron de forma sistemática los hallazgos topográficos y la captación significativa de SUV_{máx}. De forma sistemática se registró la captación de SUV_{máx}. y tamaño del tumor primario tanto al diagnóstico como en la reestadificación. De igual manera, la presencia de adenopatías pélvicas regionales fueron descritas en número, tamaño y nivel de SUV_{máx}. Estos parámetros y su variación fueron utilizados para evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante (IR-%respuesta, SUV_{máx}., diferencia absoluta SUV_{máx}., volumetría). Las captaciones extrapélvicas, tanto incidentales como afectación tumoral metastásica, fueron contrastadas con técnicas diagnósticas complementarias más sensibles para el diagnóstico diferencial.

3.7 EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA RADIOLÓGICA

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento se utilizaron los criterios de la OMS:

- **Respuesta completa:** desaparición de toda la enfermedad conocida, durante un periodo mínimo de 4 semanas;
- **Respuesta parcial:** la disminución de cómo mínimo el 50% en la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones, determinada por dos observaciones separadas por no menos de 4 semanas. No es necesario que todas las lesiones hayan regresado, pero no deberá haber progresado ninguna lesión y no habrá aparecido ninguna lesión nueva. Deberá obtenerse evidencia seriada. La evaluación deberá ser objetiva;

- **Estabilización:** disminución <50% o aumento en <25% en la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones, determinada por dos observaciones separadas por no menos de 4 semanas. No habrá aparecido ninguna lesión nueva;
- **Progresión:** crecimiento del 25% o más del tamaño de cualquiera de las lesiones preexistentes o aparición de lesiones nuevas.

3.8 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

La base de datos que se ha configurado para este estudio recogía un total de 93 variables por paciente, las cuales registraron los parámetros clínicos, diagnósticos, terapéuticos y evolutivos especialmente relevantes para los objetivos del estudio. Para evitar la aparición de errores sistemáticos durante la recogida de datos, se ha procedido a categorizar sistemáticamente la mayoría de las variables de forma dicotómica, con la intención de minimizar las probabilidades de error y homogeneizar el rango de valores aceptables para cada variable.

Todos los parámetros estudiados contemplaban la posibilidad de presentar un “valor perdido”(“*missing value*”), el cual era definido en las variables cualitativas como una categoría independiente y en las variables cuantitativas o temporales como un espacio en blanco, quedando registrada esta información para el posterior análisis estadístico.

La descripción pormenorizada de todas las variables utilizadas en la base de datos se detalla en el ANEXO 1.

El análisis estadístico comprende una primera parte descriptiva, en la que se detalla las características y la distribución que adoptan las distintas variables registradas.

La comparación de grupos independientes se realizó mediante prueba de Kolmogórov-Smirnoff si la variable dependiente seguía una distribución normal, y mediante prueba U de Mann-Whitney en caso de no seguir la normal.

En cuanto a las variables cualitativas, los resultados se presentaron como recuentos absolutos y porcentajes. La asociación entre dos variables cualitativas dicotómicas se estudió mediante prueba de McNemar.

El cálculo de probabilidad de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. La comparación de supervivencia entre grupos en función de distintos factores pronósticos se realizó mediante la prueba de rangos logarítmicos (log-rank test).

Se realizó un análisis mediante regresión logística univariante de los factores clínicos, patológicos y terapéuticos, que pudieran tener influencia en la respuesta patológica y en la supervivencia. Las variables que mostraron diferencias significativas en el análisis univariante se analizaron mediante el método de análisis de factores múltiples de Cox.

La supervivencia global fue calculada desde la fecha del diagnóstico histológico hasta la fecha de enero del 2012, mientras que la supervivencia libre de enfermedad y los intervalos libres de recidiva local y a distancia, fueron computados desde la fecha de la exéresis quirúrgica hasta la fecha del evento o enero del 2012. Se consideraron censurados los pacientes que en el momento de la

última revisión de la serie en Enero del 2012 se encontraban vivos sin enfermedad o aquellos que fallecieron sin evidencia de recidiva tumoral. A efectos de cálculo de la supervivencia global, todos los fallecimientos, independientemente de su causa, fueron considerados eventos. En el cálculo de la incidencia acumulada de recidiva local y metástasis a distancia, se consideraron eventos aquellos casos en los que se documentó de forma fehaciente la recidiva o progresión de la enfermedad, mediante confirmación histológica o técnicas de imagen concluyentes.

Para estudiar la asociación de la probabilidad de supervivencia con distintas variables predictoras, cualitativas y cuantitativas, se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox, univariante primero y multivariante a continuación. El modelo de Cox relaciona el riesgo relativo de muerte o de aparición de un evento con los diferentes factores pronósticos seleccionados, y calcula la relación de riesgos (Riesgo Relativo o Hazard Ratio) y el intervalo de confianza del 95% para cada una de estas variables.

Los pacientes que no pudieron someterse a una resección quirúrgica radical debido a progresión tumoral fueron excluidos del análisis de efectividad del tratamiento en términos de evaluación de respuesta patológica (ausencia de espécimen quirúrgico para evaluación histológica).

En cambio, sí se incluyó a la totalidad de los pacientes (hubieran recibido o no el tratamiento completo) para el estudio de la toxicidad y tolerancia del protocolo terapéutico, así como para el análisis de los resultados a largo plazo: control tumoral y supervivencia (análisis según modelo aceptado como “intención de tratar”).

En todos los casos de contraste de hipótesis, se consideró resultado estadísticamente significativo un valor de p bilateral $< 0,05$.

Los programas utilizados para el análisis estadístico de los datos fue SPSS para Windows (versión 20.0.0).

3.9 ASPECTOS DEONTOLÓGICOS

Esta investigación se ha realizado de acuerdo a las normas de buena práctica clínica con plena aceptación de las normas deontológicas vigentes (Declaración de Helsinki, revisión de Edimburgo 2000) y respetando todos los aspectos establecidos en la legislación vigente en materia de investigación clínica. Este protocolo ha sido revisado, aprobado y tutelado por el Comité Ético de Investigación Clínica del H.G.U. Gregorio Marañón. Los estudios de PET-TAC y los reactivos de inmunohistoquímica no convencionales se financiaron mediante una beca de la Fundación para la Investigación Biomédica de la mutua Madrileña Automovilista (FMMA). Se solicitó a todos los pacientes consentimiento informado por escrito mediante formulario, donde se explicaba detalladamente en qué consistía el tratamiento, así como los efectos secundarios que podían aparecer, siendo condición *sine qua non* para poder ser incluidos en el programa de neoadyuvancia.

RESULTADOS

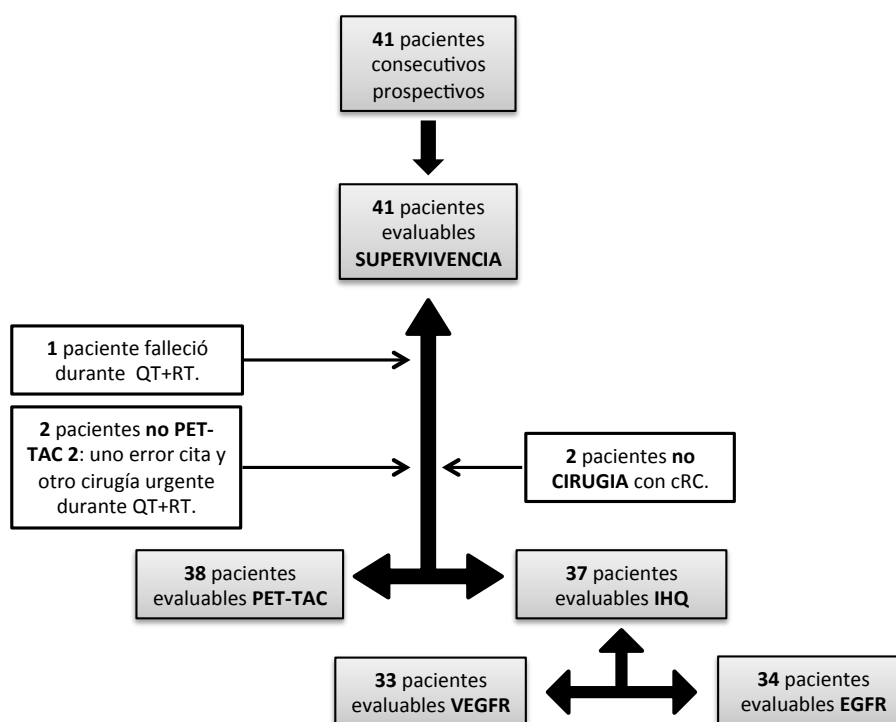
*“No basta saber, se debe también aplicar.
No es suficiente querer, se debe también hacer”
Goethe.*

4 RESULTADOS

4.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

La inclusión de pacientes se inició en junio 2005 y finalizó en octubre del 2007, reclutando un total de 41 pacientes consecutivos que cumplieran los criterios del estudio, hasta completar el número de estudios PET-TAC financiados mediante la beca FMMA. Figura 4.1

Figura 4.1. Algoritmo de distribución para análisis de la serie de pacientes.



4.1.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN Y DEL TUMOR

En la Tabla 4.1 se resumen las características clínico-demográficas de los pacientes (p.).

La edad mediana fue de 62 años con un rango de 43 a 77 años. La distribución por sexos fue 30 hombres (73,2%) y 11 mujeres (26,8%). En un 56% (23p) presentaban historia clínica de comorbilidad (HTA, EPOC, ICC, hábito tabáquico).

La principal sintomatología al diagnóstico fue rectorragia (27 p., 65,8%) y/o alteración del ritmo intestinal (11 p., 26,8%), además de otros síntomas (3p., 7,3%: 2p. síndrome constitucional y 1p. tenesmo rectal).

Tabla 4.1. Características demográficas y clínicas.

Paciente	#	%
Edad	62 a.	(43 – 77)
Sexo		
Hombre	30	73,2
Mujer	11	26,8
Comorbilidad		
Si	23	56
No	18	44
Síntomas		
Rectorragia	27	65,8
Alt. Ritmo Intestinal	11	26,8
Otros	3	7,3

Todos los pacientes fueron explorados mediante examen digital, y se les realizó estudio mediante endoscopia, con toma de biopsia para su confirmación histológica. En el 100% se efectuó TAC abdomino-pélvico como parte del estudio diagnóstico y a nivel loco-regional un 56,1% de los pacientes se estudió mediante ecografía endorrectal

(EER) y un 58,5% con RMN pélvica (siendo ambas técnicas habitualmente excluyentes en la mayoría de los casos). Tabla 4.2

Tabla 4.2. Técnicas diagnósticas y de reevaluación.

Técnicas diagnósticas	Estadificación (%)	Re-estadificación (%)
TAC	41 (100,0)	38 (92,7)
EER	23 (56,1)	2 (5,0)
RMN	24 (58,5)	4 (10,0)
PET-TAC	41 (100,0)	38 (92,7)
IHQ		
VEGFR	37 (90,2)	33 (80,5)
EGFR	37 (90,2)	34 (83,0)

TAC: Tomografía Axial Computerizada, RNM: Resonancia Nuclear Magnética; EER: Ecografía Endorrectal; IHQ: Inmunohistoquímica; EGFR= Factor de Crecimiento Epidérmico; VEGFR= Factor de Crecimiento Vascular Epidérmico

En las biopsias de recto realizadas al diagnóstico, todas las muestras presentaban histología de adenocarcinoma (41p) con un grado de diferenciación 1 en 9 pacientes (22%), grado 2 en 22 pacientes (53,7%) y grado 3 en 3 pacientes (7,3%); en 7 pacientes (17%) no se indicó el grado de diferenciación en el informe patológico.

La localización del tumor fue en tercio superior en 5 pacientes (12,2%), en tercio medio en 27 pacientes (66%) y en tercio inferior en 9 pacientes (22%). La distancia media al margen anal fue de 7 cm (rango 1 – 17 cm). Tabla 4.3.

La distribución clínica por estadios T fue: 2 pacientes (4,9%) con cT2, 37 pacientes (90,2%) con cT3 y 2 pacientes (4,9%) con cT4. La distribución ganglionar al diagnóstico fue: 6 pacientes (14,6%) con cN0 y 35 pacientes (85,3%) con cN+. La estadificación clínica combinada resultó en: estadio II- 6 pacientes (14,6 %) y estadios III- 35 pacientes (85,3%).

Tabla 4.3. Características del tumor.

Características del tumor	Nº (#)	(%)
Histología:		
Adenocarcinoma	41	100
Grado diferenciación:		
1	9	22,0
2	22	53,7
3	3	7,3
x	7	17,0
Estadificación clínica:		
cT2	2	4,9
cT3	37	90,2
cT4	2	4,9
cN0	6	14,6
cN+	35	85,3
II	6	14,6
III	35	85,3
Localización:		
Superior	5	12
Medio	27	66
Inferior	9	22
Afectación circunferencial		
<75%	23	56,1
>75%	16	39,0
Desconocido	2	4,9
Distancia al margen anal		
Media	7 cm. \pm 3,6	

A todos los pacientes se les realizó un PET-TAC diagnóstico, previo al inicio de tratamiento. Los resultados observados respecto a la enfermedad primaria loco-regional registraron un volumen medio de la tumoración primaria rectal de $49,61 \pm 67,98$ cc. con un SUVmáx. de $8,77 \pm 3,6$, siendo la longitud máxima media de la tumoración primaria 44mm. ($\pm 14,47$) (Tabla 4.4). Los hallazgos en la evaluación sistémica y regional observaron: 1 paciente con metástasis hepáticas múltiples

que tuvo que ser intervenido de urgencia, excluyéndose del estudio. En 4 pacientes con captaciones sospechosas a nivel ganglionar pélvico (SUVmáx. medio=2) y un paciente con captaciones ganglionares retroperitoneales que fueron incluidas en el campo de irradiación. Como incidentalomas se identificaron, tras confirmación por medios diagnósticos específicos e historia clínica, 1 captación hepática benigna (RMN hepática: angioma hepático), 2 pacientes con captaciones benignas en ángulo esplénico de colón (colonoscopia con resultado negativo), 1 paciente con captación en región articulación temporo-mandibular en relación con proceso dental y 3 pacientes con captaciones óseas en relación con traumas óseos previos.

Tabla 4.4. Resultados del PET-TAC diagnóstico en el estudio.

PET-TAC1 estadificación diagnóstica	
SUVmáx. (media, rango)	8,77 \pm 3,6
Volumetría (media, \pm SD)	49,66 cc. \pm 67,98
Diámetro máx. (mediana, rango)	44mm. (\pm 14,47)

El perfil inmunohistoquímico de la biopsia rectal fue estudiado en 37 muestras disponibles para el análisis de VEGFR y se realizaron dos análisis, uno cuantitativo y otro cualitativo. En el análisis cuantitativo predominaban los pacientes que mostraban una expresión del 100% (30 pacientes), 4 pacientes mostraron expresividad entre 5-99% y 3 pacientes no expresaron VEGFR en la muestra tumoral. En lo que se refiere al análisis cualitativo: 19 pacientes mostraron una expresividad fuerte (+++); 5 pacientes expresión moderada (++); 9 pacientes expresión leve (+) y en 4 pacientes no mostró sobreexpresión de VEGFR. (Tabla 4.5) La mayoría de los pacientes,

por tanto, presentaban sobreexpresión VEGFR, mediante técnica cuantitativa (34p; 92%) y mediante técnica cualitativa (33 p; 89,2%), existiendo entre ambas técnicas una correlación aceptable.

Tabla 4.5. Características Perfil Inmunohistoquímico al diagnóstico VEGFR.

Resultados IHQ: VEGFR1 (37p.)	#	%
Cuantitativo		
100% ("gran intensidad")	30	81,4
5-99%	4	10,5
0 (-)	3	8,1
Cualitativo		
+++	19	51,4
++	5	13,5
+	9	24,3
-	4	10,8

IHQ: Inmunohistoquímica; VEGFR1= Factor de Crecimiento Vascular Epidérmico Biopsia Diagnóstica

En el análisis de EGFR de las 37 muestras disponibles, su evaluación cuantitativa demostró sobreexpresión (>0%) en un tercio de los pacientes (10p.), mientras que la mayoría no sobreexpresó EGFR (27p. (-)). (Tabla 4.6)

Tabla 4.6. Características Perfil Inmunohistoquímico al diagnóstico EGFR.

Resultados IHQ: EGFR1 (37p.)	#	%
Cuantitativo		
(+)	10	27
(-)	27	73

IHQ: Inmunohistoquímica; EGFR1= Factor de Crecimiento Epidérmico Biopsia Diagnóstica.

4.1.2 CARACTERÍSTICAS Y CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO TERAPÉUTICO

4.1.2.1 Quimio-irradiación Preoperatoria

Los 39 pacientes del H.G.U. Gregorio Marañón recibieron tratamiento según protocolo: recibieron 2 ciclos de quimioterapia de inducción

según esquema FOLFOX-4 cuatro semanas antes del inicio del tratamiento radioterápico. Ningún paciente refirió toxicidad significativa grado 3-4. No se objetivó ningún caso de neurotoxicidad de carácter significativo.

La mediana de dosis de radioterapia externa administrada para la serie completa fue de 50,4 Gy (rango 27 – 50,4 Gy). Tan sólo 1 paciente recibió una dosis inferior a 45 Gy debido a toxicidad aguda relacionada con el tratamiento combinado (diarrea grado 5 y deshidratación); 35 pacientes (87,5%) alcanzaron la dosis total prescrita de 50,4 Gy. La mediana de duración del tratamiento con quimio-irradiación fue de 5,8 semanas (rango 3,4 – 8,1 semanas).

Tabla 4.7. Características y cumplimiento del protocolo terapéutico preoperatorio QT+RT.

Tratamiento	# (41p.)	%
QT inducción (FOLFOX*4)		
Completo	39	95,1
Incompleto	0	0
no*	2	4,9
Toxicidad >g°3	0	0
Dosis RT**		
<45 Gy	1	2,5
45 Gy	4	10
50,4 Gy	35	87,5
Duración tto. RT (semanas)		
Media	6,1±0,9	
Mediana	5,8	
Rango	3,1-8,14	
Tegafur oral**		
Dosis completa (>70%)	37	92,5
Dosis incompleta	4	7,5
Toxicidad QT+RT >g°3	8	19,5

2 pacientes Clínica La Luz.

**1 paciente operado de urgencia por obstrucción previo inicio RT.

QT=Quimioterapia; RT=Radioterapia.

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron quimioterapia concomitante a la radioterapia externa con Tegafur según el esquema descrito. El índice de cumplimiento del tratamiento quimioterápico radiosensibilizante completo fue del 65%, y un 92,5% (37p.) recibió más del 70% de la dosis prescrita de Tegafur.

Durante el segmento de radio-quimioterapia preoperatoria los pacientes fueron supervisados con un estricto control clínico semanal con el fin de detectar efectos tóxicos graves (grados 3 – 4) según la escala CTCAE v3.0 del NCI. 12 pacientes (31,6%) presentaron algún tipo de efecto adverso grado ≥ 2 : rectitis en 9p. (23,1%), enteritis en 10p. (26%), astenia 3p. (7,7%), cistitis 3p. (7,7%), toxicidad cutánea en 6p. (15,4%) y hematológica en 2p. (5,1%); 1 paciente con tromboembolismo. Fueron reversibles en todos los casos y se resolvieron con tratamiento sintomático y de soporte. Se documentó 1 muerte por toxicidad debido a deshidratación por enteritis e infarto agudo de miocardio. (Tabla 4.7 y 4.8)

Tabla 4.8. Toxicidad del protocolo terapéutico preoperatorio QT+RT.

Tipo de toxicidad QT+RT	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Radiodermatitis	33 (84)	-	6 (15,4)	-	-	-
Enteritis	28 (71,8)	1 (2,5)	3 (7,7)	6 (15,4)	-	1 (2,5)
Hematológica	34 (85)	3 (7,7)	2 (5,1)	-	-	-
Astenia	34 (87,2)	2 (5,1)	3 (7,7)	-	-	-
Rectitis	27 (69,2)	3 (7,7)	9 (23,1)	-	-	-
Nausea	36 (92,3)	-	2 (5,1)	1 (2,5)	-	-
Cistitis	34 (87,2)	2 (5,1)	3 (7,7)	-	-	-

4.1.2.2 Resección quirúrgica

En la Tabla 4.9 se describen las diferentes técnicas quirúrgicas realizadas en la serie de pacientes. 37 pacientes fueron operados, uno de ellos fue intervenido de urgencia por obstrucción aguda. 2 pacientes desestimaron cirugía tras alcanzar respuesta completa clínica (cRC). Un paciente falleció durante el tratamiento preoperatorio por complicaciones agudas y en 1 paciente se documentó progresión local y a distancia tras la quimio-irradiación, lo que obligó a desestimar una resección quirúrgica radical y se perdió en el seguimiento. La mediana del intervalo de tiempo entre el final de la quimio-irradiación y la cirugía fue de $6,8 \pm 1,5$ semanas.

No se determinó, a priori, la ejecución de una técnica quirúrgica predeterminada, salvo que se cumplieran los criterios generales de máxima radicalidad oncológica.

A 9 pacientes (23,7%) se les realizó una amputación abdomino-perineal, mientras que a 29 se practicó una cirugía con preservación de esfínter (76,3%) consistente en: resección anterior (2 pacientes), resección anterior baja (17 pacientes) y resección anterior ultrabaja (10 pacientes).

El análisis histopatológico del espécimen quirúrgico comprobó que el 94,7% de las resecciones quirúrgicas radicales podían ser catalogadas como R0. Únicamente se descubrieron 2 casos en los que a 7 mm. del margen quirúrgico (distal o circunferencial) se detectó residuo microscópico tumoral (R1).

Tabla 4.9. Características del tratamiento quirúrgico.

Tratamiento quirúrgico	#	%
Tipo cirugía*	38	92,7
AAP	9	23,7
RA	2	5,3
RAB	17	44,3
RAuB	10	26,3
Conservación esfinteriano ano-rectal con cirugía	29	76,3
Complicaciones quirúrgicas	14	36,8
- Absceso perianal	10	71,4
- Dehiscencia anastomosis	2	14,3
- Esplenectomía	1	7,5
- Estenosis recto	1	7,5
- Fístula urinaria	1	7,5
- Fístula recto-vaginal	1	7,5
- Sepsis y hemorragia	1	7,5

*4 pacientes no operados por causas especificadas en el texto. AAP: Amputación Abdomino Perineal; RA: Resección Anterior; RAB: Resección Anterior Baja; RAuB: Resección Anterior Ultra-Baja.

14 pacientes (36,8%) presentaron algún tipo de complicación postquirúrgica que requirió tratamiento activo. La complicación más habitual fue la fiebre postoperatoria (10 casos), generalmente secundaria a infección de la incisión perineal o de origen urinario. Otras complicaciones registradas fueron: íleo paralítico (1 caso), dehiscencia de anastomosis (2 casos), fístula recto-vaginal (1 casos), fístula urinaria (1 caso), estenosis anastomosis (1 caso), hematoma pélvico (1 caso), perforación intestinal con peritonitis (1 caso) y shock séptico (1 caso). Un paciente (2,7%) falleció por complicaciones postquirúrgicas en el postoperatorio inmediato.

4.1.2.3 Radioterapia Intraoperatoria

Un total de 31 pacientes (83,4%) recibieron Radioterapia IntraOperatoria con electrones (RIO) en el acto quirúrgico. Los

motivos por los que los pacientes no pudieran ser tratados con RIO fueron diversos, entre ellos destacan: criterio del cirujano responsable, abordaje quirúrgico mediante resección endoanal, ó no disponibilidad del acelerador lineal por falta de operatividad e imposibilidad de utilización del quirófano del Servicio de Oncología Radioterápica. En todos los casos se registraron las características del transporte, posicionamiento del aplicador, desplazamiento de los órganos y tejidos sanos, los cálculos dosimétricos, las unidades de monitor administradas y el resto de parámetros técnicos del tratamiento intraoperatorio con electrones. El equipo de anestesia pudo controlar en todo momento mediante circuito cerrado de televisión las posibles alteraciones en la monitorización del paciente durante el proceso. No se cancelaron procedimientos por inestabilidad anestésica del paciente en el transporte ni en el proceso de administración del tratamiento con RIO. Los tejidos normales no afectados por tumor protegidos durante el procedimiento RIO variaron entre varones y mujeres, aunque la estructura más relevante excluida del área de irradiación con electrones fue el muñón rectal distal, en los casos de cirugía mediante resección anterior. También se prestó especial atención a la movilización y monitorización de los uréteres para su exclusión del campo de RIO.

Las condiciones anatómicas de la pelvis varían en función del sexo y condicionaron los parámetros técnicos de RIO. Los aplicadores más utilizados fueron los de 6 y 7 cm. (75% casos). Los varones fueron tratados mayoritariamente con aplicadores de 6-7 cm de diámetro (70%), mientras que el marco óseo pelviano femenino permitió diámetros mayores de aplicador, oscilando entre 7–8 cm (72,5%). El espacio presacro se cubrió de manera adecuada en la mayoría de

los casos mediante aplicadores de final biselado en 45° (93%), tanto en pacientes varones como mujeres. La dosis total prescrita para los tumores con acusada respuesta macroscópica fue de 1.000 cGy (43,3%), mientras que se recomendaron dosis de 1.250 cGy (56,7%) para los pacientes con hallazgos de descenso de tamaño respecto al inicial, pero con lesión residual objetivable post-radioquimioterapia. La energía más frecuente utilizada fue 12 MeV (6-15 MeV). Datos descriptivos en la Tabla 4.10.

Tabla 4.10. Características del RIO.

RIO	#	%
	31p.	83,4
Dosis		
1000 cGy	13	43,3
1250 cGy	18	56,7
Cono		
5 cm.	5	18,0
6 cm.	13	46,4
7 cm.	8	28,6
8 cm.	2	7,1
Bisel		
15°	1	3,6
30°	1	3,6
45°	26	93,0
Energía		
Mediana	12 MeV	
Rango	6-15 MeV	

4.1.2.4 Quimioterapia Adyuvante

El 68,3% de los casos (28 pacientes) recibió quimioterapia adyuvante sistémica después de la cirugía, utilizando en la mayoría de los casos (65,5%, 19 pacientes) el esquema de FOLFOX-4 o Capecitabina (Xeloda) en monoterapia (17,2%, 5 pacientes) y algunos el esquema de la Clínica Mayo (5-FU 425 mg/m² y Leucovorin 20 mg/m² en

bolus iv. los días 1–5, repetido cada 21 días, 9,8%) en 2 pacientes (7%). Las razones para no administrar quimioterapia adyuvante sistémica fueron: rechazo por parte del paciente, criterio del oncólogo médico responsable, comorbilidad severa o edad avanzada e incertidumbre médica al utilizar como criterio para su indicación el estadio patológico (infraestadificación-*downstaging*), en lugar de su estadio clínico inicial.

4.1.3 EFICACIA DEL TRATAMIENTO

4.1.3.1 Estadificación Patológica

La estadificación patológica de la cohorte estudiada fue la siguiente (se incluyen en este análisis 40 pacientes: 38 pacientes operados y 2 con respuesta completa): 3 casos (7,5%) con estadio IV; 3 casos (7,5%) con estadio III; 15 casos (37,5%) con estadio II; 15 casos (37,5%) con estadio I y en 4 pacientes (10%) se consiguió una esterilización tumoral completa (estadio 0, uno de ellos no operado con biopsia negativa al final tratamiento). Esto supone que después del tratamiento con quimio-irradiación preoperatoria, casi la mitad de los pacientes (47,5%) alcanzaron estadios tumorales mínimos, desde la desaparición completa de la lesión tumoral hasta la afectación exclusiva de la muscular propia de la pared rectal (estadios 0-I).

Atendiendo exclusivamente a la categoría patológica T, la distribución global fue la siguiente: 4 ypT0 (10%), 3 ypT1 (7,5%), 14 ypT2 (35%), 19 ypT3 (47,5%) y 1 ypTx (2,6% paciente con biopsia negativa).

No hubo evidencia de afectación ganglionar metastásica en el estudio patológico (ypN0) en 31 pacientes (77,5%). 7 pacientes (17,5%) presentaron afectación ganglionar. En 2 pacientes (5%) no

se pudo determinar la afección ganglionar (2 pacientes respuesta mediante biopsia rectal).

Tabla 4.11. Características del estadio patológico en el espécimen quirúrgico.

Estadificación patológica:	# (40*)	%
ypT0	4	10
ypT1	3	7,5
ypT2	14	35
ypT3	19	47,5
ypN0	31	77,5
ypN+	7	17,5
ypNx	2	5
Estadio:		
0	4	10
I	15	37,5
II	15	37,5
III	3	7,5
IV	3	7,5

*2 pacientes con cRC incluidos.

4.1.3.2 Descenso de Estadificación (*Downstaging*)

Los diferentes parámetros del efecto downstaging se detallan en la Tabla 4.12 y están representados en las Figuras 4.2 y 4.3. Se observó descenso de estadificación en la categoría T y/o N en 32 pacientes (80%).

Del total de pacientes, 32 casos presentaron un estadio patológico inferior al inicial (80%).

El descenso de estadificación global en la categoría T fue del 52,5%, con descenso en una categoría en 14 pacientes (66,6%) y en más de una categoría en 7 pacientes (33,3%).

Se consiguió confinar la extensión a la mucosa rectal (estadios ypT0-1) en 7 pacientes (17,5%). Se alcanzó una esterilización tumoral completa (ypT0) tras el análisis histopatológico del espécimen quirúrgico en 4 pacientes (10%).

De los 35 pacientes que presentaban afectación ganglionar al diagnóstico (cN+) se obtuvo un estadio patológico ypN0 en el 77,5% de los casos (31 pacientes). Dos tercios de los pacientes negativizaron su estatus ganglionar (27 pacientes; 67,5%).

Tabla 4.12. Descenso en la estadificación patológica de la serie.

Descenso estadificación	SI (#/%)	NO (#/%)
Downstaging T	21 (52,5)	19 (47,5)
Downstaging N	27 (67,5)	13 (32,5)
Downstaging T/N	32 (80%)	8 (20%)
Respuesta patológica:	(#)	(%)
RC	4	10
RP (T/N)	30	75
Estable/Progresión	6	15

Figura 4.2. Descenso en la estadificación del tamaño tumoral (T) de la serie.

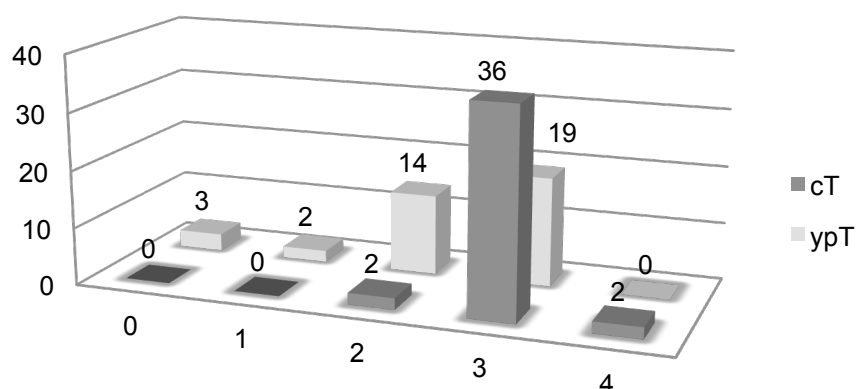
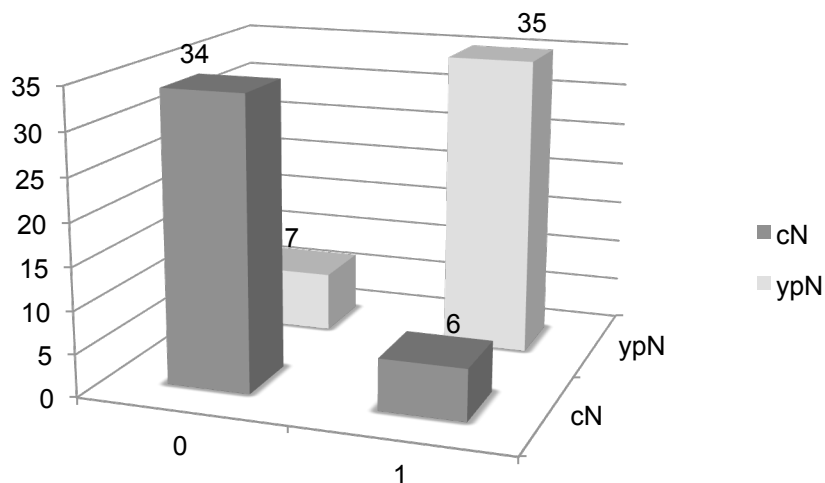


Figura 4.3. Descenso en la estadificación ganglionar de la serie.



4.1.3.3 Escala de Cuantificación Patológica de la Respuesta (TRG)

La distribución de las distintas categorías de respuesta patológica según la escala TRG (*Tumor Regression Grade*) fue de 4 pacientes (10,5%) con mínima o nula respuesta (TRG 0-1), 11 pacientes (29%) con moderada respuesta (TRG2), 20 pacientes (52,6%) con intensa respuesta (TRG 3) y 3 pacientes (7,9%) con respuesta completa (TRG 4) (Tabla 4.13).

4.1.3.4 Cuantificación morfo-metabólica de la respuesta (PET-TAC)

Tras completar el tratamiento neoadyuvante se repitió el PET-TAC en 38 pacientes (Tabla 4.14). En el estudio de re-estadificación se encontró un SUV_{máx.} medio de $2,64 \pm 1,85$ y una volumetría media de $7,34 \pm 10,04$ cc. (Figura 4.4 y 4.5), lo que se interpreta como un descenso de actividad metabólica tras tratamiento.

Tabla 4.13. Análisis patológico del espécimen quirúrgico de la serie.

Análisis patológico	38p. (%)	
TRG		TRG1-2= 15 (39,5%)
1	4 (10,5)	(NO/MINIMOS
2	11 (29,0)	respondedores)
3	20 (52,6)	TRG3-4= 23 (60,5%)
4	3 (7,9)	(INTENSOS Respondedores)
Residuo patológico		
mac	18 (48,6)	
mic	16 (43,2)	
RCompleta	3 (8,1)	
desconocido	1(2,6)	
Bordes libres		
si	36 (94,7)	
no	2 (5,3)	
desconocido	1 (2,6)	
Nº ganglios descritos: (rango)	5 (0-20)	
positivos (mediana gg.(+)/rango)	1 (1-14)	
Diámetro máx. residuo tumoral		
Mediana (rango)	20 mm. ±11,1	

TRG= Tumor Regression Grade Rödel.

Al analizar los parámetros estudiados en cada PET-TAC de estadificación (PET-TAC1) y re-estadificación (PET-TAC2) mediante análisis estadístico de comparación de medias hubo diferencias significativas en cuanto a los valores de SUVmáx. y volumetría, como se muestran en la Tabla 4.14.

Tabla 4.14. Análisis parámetros PET-TAC en la re-estadificación y cambios observados postneoadyuvancia.

Resultados PET-TAC	PET-TAC1 (media, rango/±SD)	PET-TAC2 (media, rango/±SD)
SUVmáx.	8,76±3,61	2,64±1,85
Volumetría	49,61cc. ±67,98	7,35cc. ±10,04
Longitud máx. tumoral	44mm. ±14,47	21,84mm. ±17,68
IR (% SUV)		
Media		66,5% ±28,28
Mediana		74,72%
Dif. SUVmáx.		
Media		6,12 ±3,65
Mediana		5,8
Respuesta tto. preop.	38p.	
RC	11	SI= 17 (44,7%)
RP	23	(RC/RPSUV2máx.<2)
Estable	3	NO= 21 (55,3%)
Progresión	1	(RPSUV2máx.>2/estable/prog.)

PET-TAC1: PET-TAC diagnóstico; PET-TAC2: PET-TAC reestadificación; IR: Índice de Respuesta PET-TAC (%); Dif. SUVmáx.= Diferencia Absoluta SUVmáx.

Figura 4.4. Respuesta observada mediante PET-TAC-SUVmáx. en el tratamiento re-estadificación.

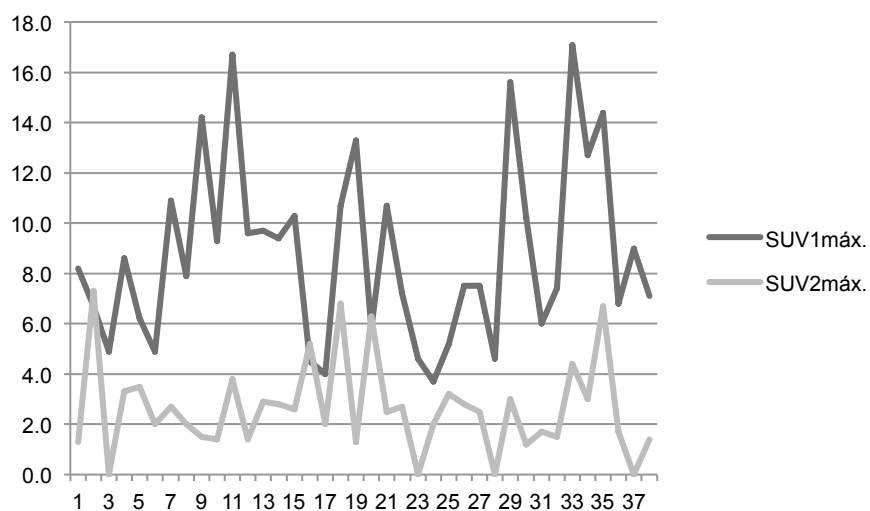
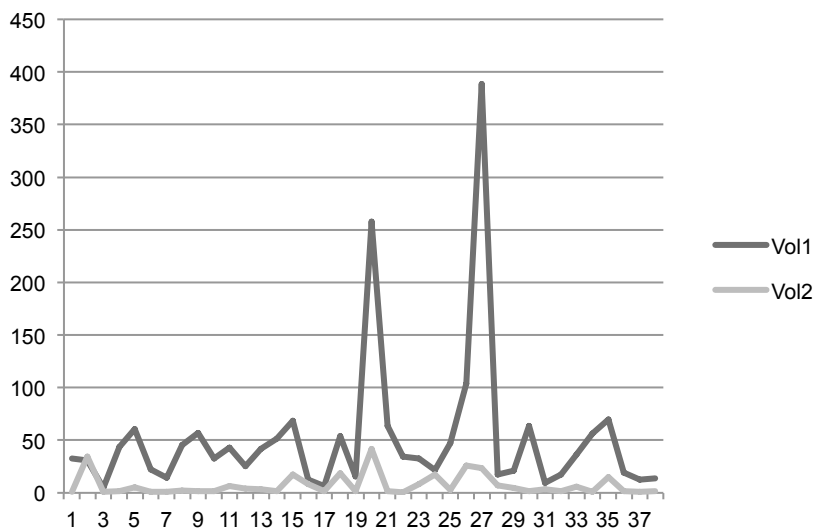


Figura 4.5. Respuesta observada mediante PET-TAC-volumen en el tratamiento re-estadificación.



4.1.3.5 Cuantificación Bio-molecular de la Respuesta (IHQ: VEGFR, EGFR)

El análisis del espécimen quirúrgico tras el tratamiento neoadyuvante mostró cambios de expresividad en términos cuantitativos y cualitativos para ambos marcadores.

En el caso del factor de crecimiento vascular epitelial (VEGFR), en el espécimen quirúrgico, se identificó sobreexpresión del 100% en 7 pacientes, en 13 pacientes la expresión fue del 5-99% y 13 pacientes no mostraban expresión. En el análisis cualitativo ningún paciente mostró expresión alta (+++), 6 pacientes tuvieron expresión moderada (++), 13 pacientes expresión leve (+) y 14 pacientes no presentaron sobreexpresión VEGFR.

En la mayoría de los pacientes (81,8%) disminuyó la expresión de este biomarcador VEGFR tras el tratamiento neoadyuvante (Tabla 4.15 y Figura 4.6)

En el caso del factor de crecimiento epitelial (EGFR), 10 pacientes mostraron sobreexpresión y 27 pacientes no mostraban expresión de la molécula. En este biomarcador no se modificó su sobreexpresión tras el tratamiento neoadyuvante (82,4%), aunque se observa en la figura 4.7 cómo los pacientes que modificaron su sobreexpresión fue siempre hacia una menor intensidad de la señal, y todos los pacientes que no sobreexpresaron EGFR al diagnóstico no se modificaron tras el tratamiento aplicado. (Tabla 4.16)

Tabla 4.15. Análisis parámetros VEGFR en la re-estadificación y cambios observados tras el tratamiento de la serie.

Resultados VEGFR	VEGFR1 (37p./%)	VEGFR2 (33p./%)
Cuantitativo		
100%	30 (81,1)	7 (21,2)
5-99%	4 (10,8)	13 (39,4)
0 (-)	3 (8,1)	13 (39,4)
Cualitativo		
+++	19 (51,3)	0 (0,0)
++	5 (1,3)	6 (18,2)
+	9 (24,3)	13 (39,4)
-	4 (10,8)	14 (42,4)
Respuesta tto. preop.		
Si	27 (81,8%)	
No	6 (18,2%)	

VEGFR=Factor de Crecimiento Vascular Epidérmico; 1=Diagnóstico; 2=Reestadificación.

Figura 4.6. Cambios VEGFR después del tratamiento: reestadificación.

		VEGFR2	
		0	+
VEGFR1	0	2	0
	+	5	2
	++	2	2
	+++	5	9

*color gris oscuro cambio, color gris claro sin cambios

Tabla 4.16. Análisis parámetros EGFR en la reestadificación y cambios postneoadyuvancia.

Resultados EGFR	EGFR1 (37p./ %)	EGFR2 (34p./ %)
Cuantitativo		
(+)	10 (27)	5 (14,71)
(-)	27 (73)	29 (85,3)
Respuesta tto. preop.		
Si	6 (17,6)	
No	28 (82,4)	

EGFR=Factor de Crecimiento Epidérmico; 1=Diagnóstico; 2=Reestadificación.

Figura 4.7. Respuesta observada mediante EGFR en el tratamiento re-estadificación (33p.).

	EGFR2	
	0	>0%
EGFR1	0	22
	>0%	7

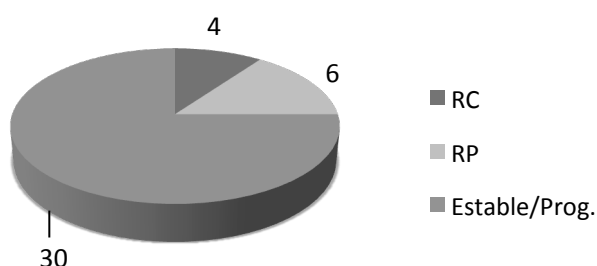
*color gris oscuro cambio, color gris claro sin cambios, gris intermedio positivización

4.1.4 PATRONES DE PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA

4.1.4.1 Respuesta al Tratamiento Neoadyuvante

Entre los 38 pacientes que pudieron completar el protocolo de tratamiento neoadyuvante, así como la cirugía radical, no se objetivó ningún caso con progresión en su estadio tumoral patológico, 6 pacientes (15%) no presentaron cambios en su estadificación respecto al momento del diagnóstico, en 30 pacientes se observó una respuesta patológica parcial (75%) y finalmente, un 10% de los casos (4 pacientes) alcanzó una respuesta patológica completa tras el examen patológico de la pieza quirúrgica (incluyendo el paciente con biopsia negativa y tratamiento radical con braquiterapia). (Figura 4.8)

Figura. 4.8. Respuesta al tratamiento neoadyuvante de la serie.



RC= Resposta Completa: RP=Resposta Parcial.

4.1.4.2 Patrón de Progresión

En el momento del análisis, con una mediana de seguimiento de casi 4,5 años (56,48 meses), un total de 28 pacientes (68,3% de los casos) se encontraban vivos y sin evidencia de enfermedad oncológica (Figura 4.9).

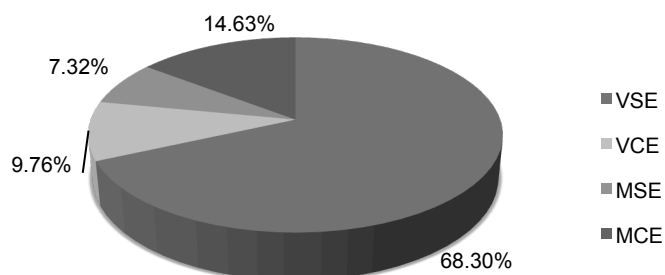
Se documentaron tres casos de pacientes que fallecieron sin evidencia de afectación tumoral de cáncer de recto (7,3%). Las causas del fallecimiento fueron: complicaciones en el postoperatorio en 2 pacientes (shock séptico y hemorragia intestinal) y 1 paciente falleció por segundo tumor primario de pulmón.

Un 9,8% de los casos (4 pacientes) se encuentran actualmente con enfermedad oncológica activa: 3 de ellos con enfermedad exclusivamente sistémica (1 con metástasis pulmonar, 2 con afectación múltiple) y 1 con patrón de progresión mixto: a nivel local (presacro y ganglionar pélvico) y a distancia (pulmonar y hepático).

Finalmente, un total de 6 pacientes (14,6%) presentaron progresión tumoral y fallecieron por causas directa o indirectamente relacionadas con la evolución de su cáncer rectal. En todos los casos, se debió a una progresión exclusivamente sistémica.

La mediana de tiempo desde el momento de la resección quirúrgica hasta la aparición de cualquier tipo de recidiva fue de 40,7±23,2 meses.

Fig. 4.9.
Distribución de la serie según el estado de enfermedad actual.



VSE=Vivo Sin Enfermedad; VCE=Vivo Con Enfermedad; MSE=Muerto Sin Enfermedad; MCE=Muerto Con Enfermedad.

4.1.4.3 Topografía de la Recidiva Tumoral.

Los resultados de la distribución topográfica de la recidiva tumoral se resumen en la Tabla 4.17. Del total de recurrencias (11p., 27,5%), 2 casos correspondieron a recidiva local (18,2%), de forma sincrónica con afectación a distancia. Nueve pacientes presentan afectación sistémica (81,8%).

Tabla 4.17. Topografía de la recidiva del grupo de estudio.

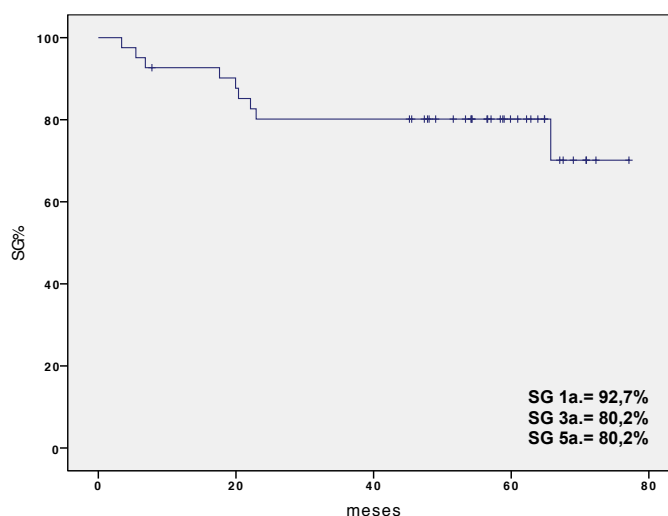
Topografía progresión tumoral	=11 (#)	=27,5%
Pulmón	3	27,3
Hígado	3	27,3
Ganglionar	1	9,1
Pélvica	2	18,2
Peritoneal	1	9,1
Múltiples	3	27,3

4.1.4.4 Patrón de Supervivencia

Con una mediana de seguimiento de 56,48 meses (3,38-77,11 meses, SD±20,67), se produjeron un total de 9 muertes, lo que

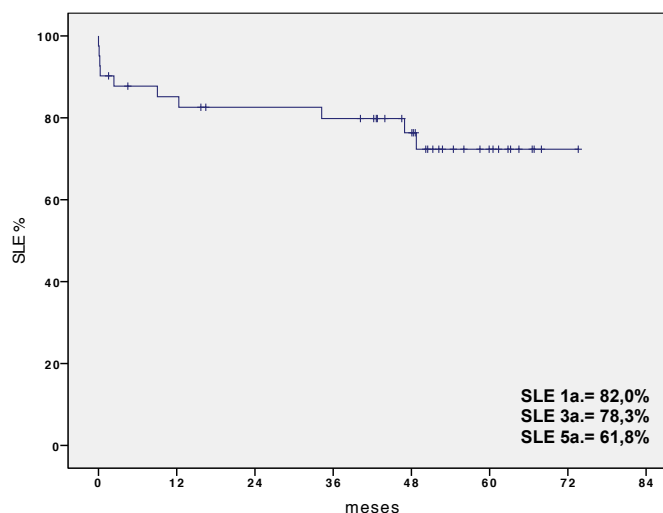
supone una supervivencia mediana global del 63,63% ($SD \pm 3,99$). La supervivencia global actuarial a 1, 3 y 5 años de toda la serie fue del 92,7%, 80,2% y 80,2%, respectivamente. (Figura 4.10)

Figura. 4.10.
Supervivencia
global.



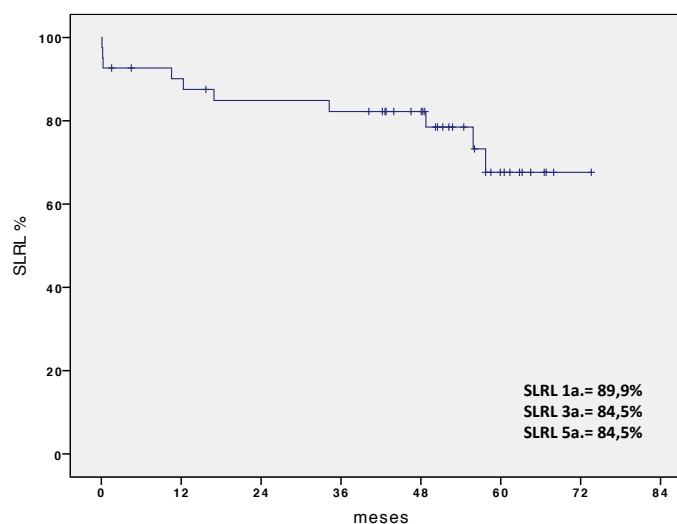
Con una mediana de seguimiento libre de enfermedad de 48,29 meses (rango, 0-73,59 meses, $SD \pm 23,20$), la supervivencia libre de enfermedad fue del 58,78% ($SD \pm 3,96$). La supervivencia libre de enfermedad actuarial a 1, 3 y 5 años para la serie completa fue del 82%, 78,3% y 61,8%, respectivamente. (Figura 4.11)

Figura 4.11.
Supervivencia libre
de enfermedad.



Con una mediana de seguimiento libre de enfermedad loco-regional de 50,20 meses (rango, 0,1-73,59 meses, $SD \pm 21,61$), la supervivencia libre de enfermedad loco-regional fue del 59,72% ($SD \pm 3,95$). La supervivencia libre de enfermedad actuarial a 1, 3 y 5 años para la serie completa fue del 82,2%, 78,5% y 67,6%, respectivamente. (Figura 4.12).

Figura. 4.12.
Supervivencia
Libre de
Enfermedad Loco-
regional



4.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL

4.2.1 Análisis predictivo de respuesta al tratamiento neoadyuvante de los parámetros PET-TAC

El objetivo fundamental de este trabajo es conocer el comportamiento de los diversos parámetros del PET-TAC tanto al diagnóstico como en la reevaluación del tratamiento neoadyuvante (Figura 4.13). A continuación, se revisa el comportamiento de dichos parámetros y su valor como herramienta diagnóstica en el cáncer de recto, mediante análisis de curvas ROC y en relación a diversos parámetros patológicos.

Figura. 4.13. Parámetros del PET-TAC utilizados en el estudio.



Los parámetros del PET-TAC que analizan la **actividad metabólica** (SUVmáx.) y morfología tumoral (tamaño y volumen del tumor primario) disminuyeron sus valores absolutos medios de forma significativa, desde su valor medido al diagnóstico (1) a los valores encontrados en el PET-TAC de reevaluación (2), como se puede observar en la Tabla 4.18. El valor de captación metabólica del tumor primario de SUVmáx. al diagnóstico disminuyó una media de 6 puntos netos tras el tratamiento neoadyuvante de 8,77 a 2,64. También disminuyó el tamaño y volumen tumoral de forma significativa, una media de 44cc.

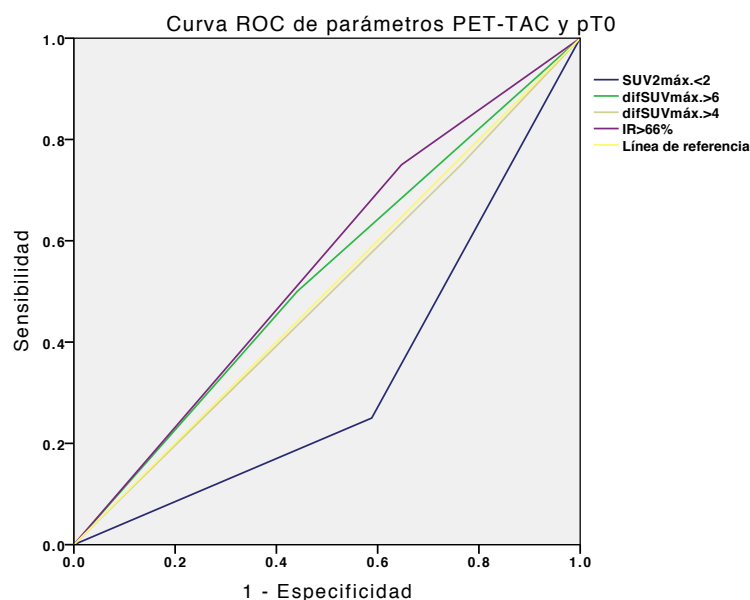
Tabla 4.18. Resultados descriptivos del PET-TAC.

PET-TAC	PET-TAC1	PET-TAC2	Diferencia	p
SUVmáx.	8,77±3,61	2,64±1,85	6,12±3,65	0,0001
Volumen tumor (cc.)	51,33±67,98	7,34±10,04	43,99±64,65	0,0001
Longitud máx. (cm.)	44±14,47	21,84±17,68	22,9±1,39	0,0001

PET-TAC1: PET-TAC diagnóstico; PET-TAC2: PET-TAC reestadificación.

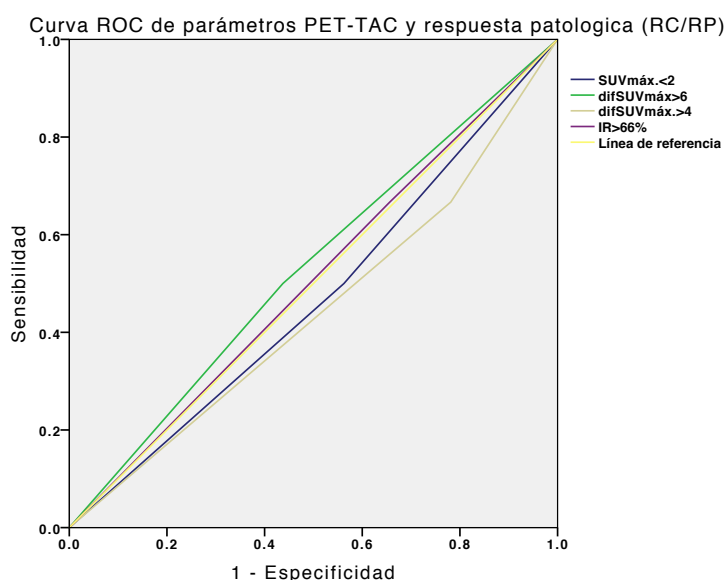
El análisis de sensibilidad del PET-TAC en la predicción de respuesta patológica completa (pT0) mediante curvas ROC fue relevante en el caso del parámetro que evalúa la respuesta metabólica proporcional del SUVmáx. medida en el PET-TAC (IR> 66%) con un área de 0,55 (p=NS) y para la diferencia absoluta SUVmáx.>6 con un área de 0,53 (p=NS), el resto de los parámetros analizados no fueron suficientemente indicativos. (Figura 4.14)

Figura. 4.14.
Curvas ROC de
parámetros
PET-TAC
frente pT0.



Cuando el análisis de sensibilidad del PET-TAC se evalúa para la predicción de respuesta patológica general (RC/RP), mediante curvas ROC, fueron relevantes los parámetros que evalúan la respuesta metabólica proporcional del SUVmáx. medida en el PET-TAC (IR> 66%) con un área de 0,51 (p=NS) y la diferencia SUVmáx.>6 con un área de 0,53 (p=NS), el resto de los parámetros analizados no fueron suficientemente indicativos. (Figura 4.15)

Figura. 4.15.
Curvas ROC
de
parámetros
PET-TAC
frente
respuesta
patológica
(RC/RP).



En un segundo análisis de estos parámetros de respuesta del PET-TAC y su relación con los de respuesta patológica (T/N y/o TRG), observamos que tienen una correlación significativa. Aquellos, que alcanzaron mayor respuesta según los parámetros del PET-TAC, alcanzarán mayor respuesta patológica y con mayor probabilidad disminuir su estadio tumoral (*downstaging* T y/o N). (Tabla 4.19). Confirmando que los todos los parámetros utilizados para medir la respuesta metabólica mediante PET-TAC fueron buenos predictores

de respuesta patológica general (RC/RP, pT0, $p < 0,05$). Destacando de forma concreta y significativa los parámetros de $SUV_{2máx. < 2}$ ($p = 0,002$) y $difSUV_{máx. > 4}$ ($p = 0,04$) en relación al *downstaging* T; en relación al *downstaging* N estaría la $difSUV_{máx. > 6}$ ($p = 0,005$).

Tabla 4.19. Análisis de parámetros de respuesta del PET-TAC y correlación con parámetros de respuesta patológica

Análisis PET-TAC/ Respuesta Patológica		Dif. $SUV_{máx. > 4}$			Dif. $SUV_{máx. > 6}$			IR $> 66\%$			$SUV_{2máx. < 2}$		
38p.		#	%	p	#	%	p	#	%	p	#	%	p
Resp. Patol.	RC/RP	25	82,2	0,0001	14	82,4	0,01	21	84	0,0001	14	82,3	0,001
	Estable / prog.	4	13,8		3	17,6		4	16		3	17,6	
Down-staging T	Si	16	55,2	0,002	9	52,9	NS	14	56	NS	12	70,6	0,04
	No	13	44,8		8	35,7		11	44		5	29,4	
Down-staging N	Si	21	72,4	NS	11	64,7	0,05	17	68	NS	11	64,7	NS
	No	8	27,6		6	47,1		8	32		6	35,3	
TRG	3-4	19	67,8	NS	10	62,5	NS	15	62,5	NS	12	70,6	NS
	1-2	9	32,2		6	37,5		9	37,5		5	29,4	
pT0	Si	3	10,3	0,0001	2	11,8	0,02	3	12	0,0001	3	13	0,0001
	No	26	89,6		15	88,2		22	88		20	87	

Resp. Patol.=Respuesta Patológica; downstaging= Descenso de Estadificación; TRG= Tumor Regression Grade; Dif. $SUV_{máx.}$ = Diferencia Absoluta $SUV_{máx.}$; IR: Índice de Respuesta PET-TAC (%); $SUV_{2máx.}$: $SUV_{máx.}$ reestadificación.

A continuación revisaremos los **parámetros morfológicos** evaluados en el PET-TAC (vol1, vol2) demostrando una correlación proporcional entre tumores con mayor estadio patológico y mayor volumen medido por PET-TAC tanto al diagnóstico como en la reevaluación de respuesta. (Tabla 4.20, Figuras 4.17 y 4.18). Observándose también una correlación positiva entre el estadio tumoral patológico (pT) y el $SUV_{1máx.}$, como se desarrollará mas adelante. (ver apartados 4.2.7.2 y 4.2.7.4).

Tabla 4.20. Análisis del volumen tumoral medido por PET-TAC y correlación con parámetros de respuesta patológica del tamaño tumoral.

PET-TAC/ Downsizing		Vol1 (cc.)	Vol2 (cc.)	SUV1máx.	SUV2máx.	TLG
pT	pT0-2	33,18±24	3,83±5,67	8,4±3,5	1,77±1,4	0,42±0,05
	pT3	70,18±0,187	11,25±12,35	9,17±3,86	3,6±2,02	1±0
		p<0,05	p<0,001	p<0,007	NS	NS
downT	Si	34,47±24,52	4,69±6,31	8,99±3,65	1,98±1,61	0,5±0,51
	No	68,75±94	9,98±12,35	8,54±3,04	3,3±1,87	0,41±0,51
		p<0,05	p<0,006	NS	NS	NS

Figura 4.17. Cambios en la volumetría tumoral medida por PET-TAC de acuerdo al estadio tumoral T.

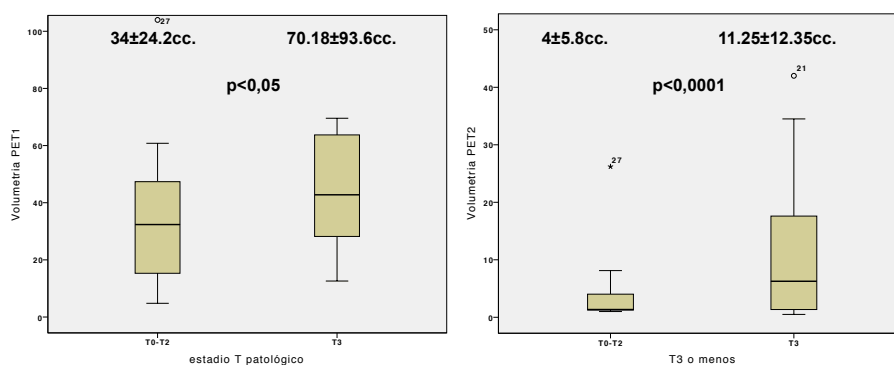
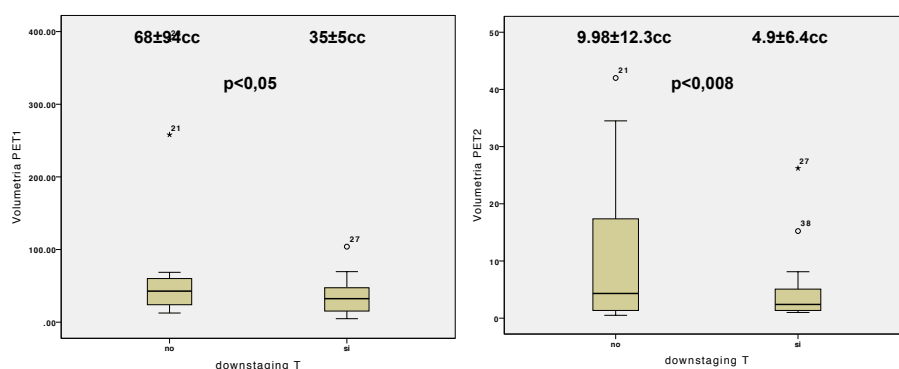


Figura 4.18. Cambios en la volumetría tumoral medida por PET-TAC de acuerdo al descenso en el estadio tumoral T.

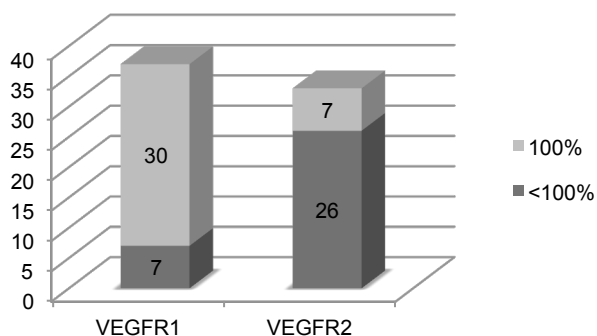


4.2.2 Análisis predictivo de respuesta al tratamiento neoadyuvante de la expresión de VEGFR

Se comprobaron cambios significativos en la sobreexpresión de VEGFR tras el tratamiento neoadyuvante, tanto en la medición cuantitativa (porcentaje), como en la cualitativa (intensidad señal), de acuerdo al análisis de comparación de medias para muestras relacionadas, como se observa en la Tabla 4.21. Los pacientes que sobreexpresaban VEGFR al diagnóstico con “*gran intensidad*” (100%/+++) modificaban su perfil de sobreexpresión tras el tratamiento neoadyuvante de forma significativa ($p=0,008$, Figura 4.19).

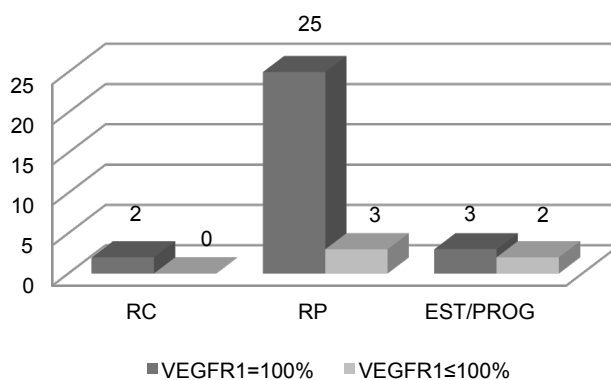
Revisando la posible correlación de la expresión de VEGFR y los valores de respuesta patológica, se observa una gran diversidad, asociándose cada marcador de VEGFR con diferentes parámetros de respuesta patológica. Por ejemplo, la sobreexpresión con “*gran intensidad*” de VEGFR al diagnóstico (VEGFR1=100%) parece un factor predictivo de buena respuesta patológica (TRG, RC/RP, pT0, *downstaging* T) al tratamiento neoadyuvante. El scoreVEFGR1, que unifica las dos técnicas de medición de VEGFR (cualitativa y cuantitativa), confirma la asociación con la respuesta al tratamiento observada en el espécimen patológico (respuesta patológica, pT0, *downstaging* T). La sobreexpresión de VEGFR medida en el espécimen patológico (VEGFR2) estaría directamente relacionada con la presencia de respuesta patológica. La supresión de la sobreexpresión de VEGFR observada en las muestras respecto al examen diagnóstico serían útiles para la detección de descenso en la estadificación tumoral (*downstaging* T, Resp. Pg., pT0). (Tabla 4.21, Figura. 4.19 y 4.20).

Figura 4.19.
Modificación de la
sobreexpresión de
VEGFR tras el
tratamiento
neoadyuvante.



VEGFR1=VEGFR diagnóstico; VEGFR2= VEGFR quirúrgico.

Figura. 4.20.
Correlación entre
sobreexpresión
VEGFR y
respuesta
patológica
observada.

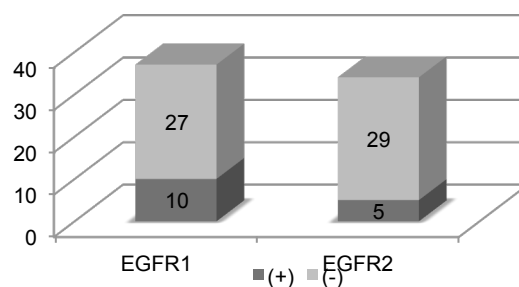


VEGFR1=VEGFR diagnóstico.

4.2.3 Análisis predictivo de respuesta al tratamiento neoadyuvante de la expresión de EGFR

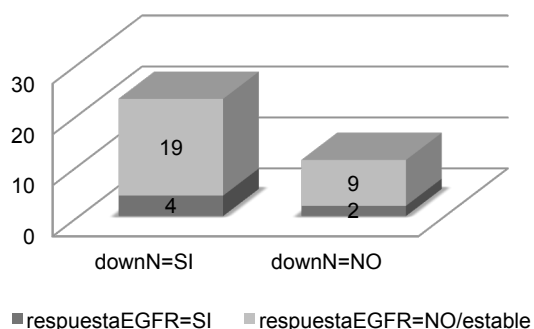
Siendo 2/3 de la población analizada EGFR1(-) no hubo cambios en el perfil de sobreexpresión de forma global tras el tratamiento neoadyuvante (p=NS) (Figura 4.21 y Tabla 4.22).

Figura 4.21.
Modificación de la
sobreexpresión de
EGFR tras el
tratamiento
neoadyuvante.



EGFR1=EGFR diagnóstico; EGFR2= EGFR quirúrgico.

Figura.4.22. Análisis
IHQ de EGFR y
correlación con
parámetros de
respuesta patológica.



El subgrupo de pacientes sin sobreexpresión al diagnóstico de EGFR (EGFR1 (-)) parece predecir de forma significativa aquellos pacientes que alcanzarían mayor infraestadificación ganglionar (downstaging N, $p=0,01$) y con mejor respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante (TRG, $p=0,01$).

En el subgrupo de pacientes con sobreexpresión de EGFR al diagnóstico (EGFR1 (+)), la mitad de ellos (5/10 pacientes) suprimieron su perfil de sobreexpresión del EGFR tras el tratamiento neoadyuvante (respuesta EGFR (SI)), siendo estos pacientes (EGFR2(-)) los que mayor respuesta patológica al tratamiento (TRG) y mayor descenso en la estadificación alcanzaron, mostrando un

comportamiento similar a los pacientes que no sobreexpresaban EGFR al diagnóstico. (Figura 4.22)

Tabla 4.21. Análisis del marcador VEGFR y correlación con parámetros de respuesta Patológica.

Análisis VEGFR/ Respuesta patológica		VEGFR1 (100%)			VEGFR2 (+)			scoreVEGFR1 (4-7)			Respuesta VEGFR (si)		
33p.		#	%	p	#	%	p	#	%	p	#	%	p
Resp. Patol.	RC/RP	27	90	0,0001	17	85	0,001	28	90,3	0,001	21	84	0,0001
	Estable / prog.	3	10		3	15		3	9,7		4	16	
Down-staging T	Si	15	50	0,008	9	45	NS	16	51,6	0,02	12	48	0,05
	No	15	50		11	55		15	48,4		13	52	
Down-staging N	Si	22	73,3	NS	13	65	NS	23	74,2	NS	17	68	NS
	No	8	26,6		7	35		8	25,8		8	32	
TRG	3-4	18	62,1	0,05	8	42,1	NS	19	63,3	0,02	17	78,8	NS
	1-2	11	37,9		11	57,9		11	36,6		7	29,29	
pT0	pT0-2	15	50	0,008	11	55	NS	16	51,6	0,004	12	48	0,07
	pT3	15	50		9	45		15	48,4		13	52	

VEGFR= Factor de Crecimiento Vascular Epidérmico; 1= Diagnóstico; 2= Reestadificación; downstaging= Descenso de Estadificación.

Tabla 4.22. Análisis del marcador EGFR y correlación con parámetros de respuesta Patológica.

Análisis EGFR/ Respuesta patológica		EGFR1 (-)			EGFR2 (-)			Respuesta EGFR (si)		
34p.		#	%	p	#	%	p	#	%	p
Resp. Patol.	RC/RP	23	88,4	NS	25	86,2	NS	24	85,7	NS
	Estable/ prog.	3	11,6		4	13,8		4	14,3	
Downstaging T	Si	14	53,8	NS	14	48,3	0,01	13	46,4	0,02
	No	12	46,2		15	51,7		15	53,6	
Downstaging N	Si	18	69,2	0,001	21	72,4	0,0001	20	71,4	0,0001
	No	8	30,8		8	27,6		8	28,6	
TRG	3-4	14	58,3	0,01	19	67,8	0,001	16	59,2	0,0001
	1-2	10	41,6		9	32,2		11	40,8	
pT	pT0-2	13	50	NS	16	55,2	0,004	15	53,6	0,008
	pT3-4	13	50		13	44,8		13	46,4	

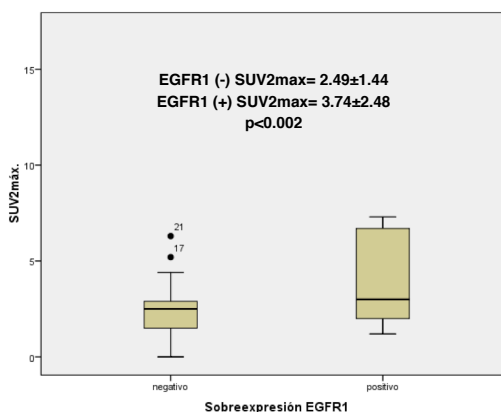
EGFR= Factor de Crecimiento Epidérmico; 1= Diagnóstico; 2= Reestadificación; downstaging= Descenso de Estadificación.

4.2.4 RELACION ENTRE LOS PARÁMETROS DEL PET-TAC Y LOS MARCADORES MOLECULARES VEGFR/EGFR

La sobreexpresión de VEGFR al diagnóstico (VEGFR1(+)) se relaciona de forma significativa con los parámetros de buena respuesta medidos por PET-TAC, excepto para la dif. absoluta SUVmáx. $</>4$. (Tabla 4.23)

El subgrupo de pacientes que no sobreexpresaba EGFR al diagnóstico (EGFR1(-)) o tras el tratamiento (EGFR2(-)) estaba relacionado con mayor respuesta morfo-metabólica medida por PET-TAC, principalmente con los parámetros SUV2máx. <2 , difSUVmáx. >6 o IR $>66\%$. (Figura 4.23)

Figura 4.23. Cambios en la respuesta metabólica (SUV2máx.) en función de la sobreexpresión EGFR1 ($p=0,002$).



Con estos resultados observamos que existe una correlación significativa entre los parámetros de mayor respuesta morfo-metabólica medida por PET-TAC y parámetros de respuesta patológicos. (Tabla 4.20).

Tabla 4.23. Análisis de parámetros de respuesta del PET-TAC y correlación con parámetros de respuesta IHQ: VEGFR, EGFR.

Análisis PET-TAC/ VGEFR/EGFR	SUV2max. <2			Dif. SUVmáx. >4			Dif. SUVmáx. >6			IR >66%			
33p.	#	%	p	#	%	p	#	%	p	#	%	p	
VEGFR1	100% <100%	11 4	73,3 26,7	0,02	20 5	80 20	NS	12 3	80 20	0,04	17 4	80,9 19,1	NS
VEGFR2	(+) (-)	7 7	50 50	NS	14 8	63,6 36,4	NS	8 5	61,5 38,5	NS	12 6	66,6 33,3	NS
score VEGFR	4-7 1-3	12 3	80 20	0,01	21 4	84 16	NS	12 3	80 20	0,001	18 3	85,7 20	0,06
Respuesta VEGFR	Si No	10 4	71,4 28,6	NS	17 5	77,3 22,8	NS	10 3	76,9 23,1	0,02	14 4	71,4 14,3	NS
EGFR1	(+) (-)	4 11	26,7 73,3	0,03	5 20	20 80	0,002	3 12	20 80	NS	4 17	19,1 80,9	0,02
EGFR2	(+) (-)	3 11	21,4 78,6	0,004	3 20	15 85	0,0001	2 12	14,3 85,7	0,03	3 16	15,8 84,2	0,001
Respuesta EGFR	Si No	2 12	14,3 85,7	0,002	3 20	15 85	0,0001	3 11	21,4 78,6	0,02	2 17	10,5 89,5	0,003

SUV2máx.: SUVmáx. reestadificación; Dif. SUVmáx.= Diferencia Absoluta SUVmáx.; IR: Índice de Respuesta PET-TAC (%); VEGFR= Factor de Crecimiento Vascular Epidérmico; EGFR= Factor de Crecimiento Epidérmico; 1= Diagnóstico; 2= Reestadificación; scoreVEGFR= Escala de Factor de Crecimiento Vascular Epidérmico sumando la señal IHQ cuantitativa y cualitativa.

Tabla 4.24. Análisis de parámetros de respuesta del PET-TAC y correlación con parámetros de respuesta IHQ: VEGFR, EGFR.

PET-TAC	VEGFR		EGFR	
	VEGFR1 (100%)	VEGR2 (+)	EGFR2 (-)	Respuesta EGFR (si)
SUV2max.<2	+	-	+	+
Dif. SUVmáx.>6	+	-	+	+
IR>66%	-	-	+	+

VEGFR= Factor de Crecimiento Vascular Epidérmico EGFR= Factor de Crecimiento Epidérmico Dif. SUVmáx.= Diferencia Absoluta SUVmáx.

Respecto al valor predictivo del perfil molecular analizado de VEGFR y EGFR, la sobreexpresión de VEGFR1 es un buen indicador de

respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante y la ausencia de expresión de EGFR2 (-). (Tabla 4.21 y 4.22)

Tabla 4.25. Cambios en la volumetría tumoral medida por PET-TAC de acuerdo al descenso en la estadificación tumoral T.

Tratamiento neoadyuvante QT+RT		“respuesta favorable”	“respuesta desfavorable”
Factores PREDICTIVOS	SUV2máx.	<2	>2
	Dif. SUVmáx.	>6	<6
	IR	>66%	<66%
	VEGFR1	100%	<100%
	EGFR2	-	+
Cirugía			
Respuesta patológica	Respuesta global	RC/RP	EST/PROG
	TRG	3-4	1-2
	pT0	Si	No
	downstaging T	Si	No
	downstaging N	si	No
Estadio patológico		“menor estadio patológico”	“igual o mayor estadio patológico”

El resumen del análisis del valor del PET-TAC y el análisis IHQ (VEGFR/EGFR) respecto a la respuesta patológica sería (Tabla 4.24 y 4.25):

- Para los parámetros del PET-TAC relacionados con “buena” respuesta:
 - Los parámetros medidos en el PET-TAC (SUVmáx., volumetría, tamaño tumoral) detectaron de forma significativa la respuesta al tratamiento neoadyuvante;
 - La respuesta medida por los PET-TAC realizados antes y después del tratamiento neoadyuvante (IR, dif. absoluta SUVmáx., SUV2máx.) es la herramienta que mejor predice la respuesta patológica. A mayor respuesta metabólica se

- asocia una mayor respuesta patológica (RC/RP, *downstaging* T ó N, pT0);
- El SUV2máx. es un parámetro sensible. Los pacientes con SUV2máx. <2 tienen mayor probabilidad de alcanzar mayor respuesta patológica, menor estadio patológico y mayor infraestadificación del primario tumoral ($p<0,001-0,0001$);
- La diferencia absoluta del SUVmáx>6 también fue otro parámetro predictor de respuesta intensa patológica, relacionándose específicamente con *downstaging* N ($p=0,05$) y mayor probabilidad de alcanzar respuesta completa (RC/RP, pT0, $p<0,01$);
- La volumetría analizada en el PET-TAC inicial y en el de reestdificación demostraron una correlación directamente proporcional con el tamaño patológico definitivo (pT, *downstaging* T, $p=0,05$).
- Para los parámetros de VEGFR relacionados con la respuesta patológica:
 - La sobreexpresión de VEGFR se relacionó con mejor respuesta patológica. El VEGFR1 (medido de forma cualitativa, cuantitativa o el score) se relacionó con: pRC, *downstaging* T y TRG grado 3-4 ; mientras que el VEGFR2 sólo se relacionó con pRC;
 - En los pacientes que suprimieron su sobreexpresión VEGFR tras el tratamiento neoadyuvante (respuesta VEGFR (SI)) se detecta infraestadificación en su afectación tumoral (*downstaging* T) al igual que mayor respuesta patológica (pT0, RC/RP).
- Para los parámetros de EGFR relacionados con respuesta patológica:

- La mayoría de los pacientes no sobreexpresaban EGFR al diagnóstico (2/3);
- Se observó que la ausencia de sobreexpresión de EGFR, principalmente en el espécimen patológico (EGFR2(-)), se relacionaba con mayor probabilidad de alcanzar mayor respuesta al tratamiento neoadyuvante e infraestadificación tumoral y/o ganglionar;
- En el subgrupo de pacientes con sobreexpresión EGFR al diagnóstico que suprimió su sobreexpresión tras el tratamiento (cambio EGFR (SI)), también se observó una mayor probabilidad de alcanzar mayor respuesta patológica.
- El análisis combinado de estos parámetros de PET-TAC con IHQ (VEGFR/EGFR):
 - La sobreexpresión de VEGFR al diagnóstico (VEGFR1) se relaciona con mayor respuesta metabólica medida por PET-TAC (SUV2 máx. IR, >66%, dif.absoluta SUVmáx. >6);
 - Los pacientes que ausencia de sobreexpresaban de EGFR tenían mayor probabilidad de obtener una buena respuesta medida por PET-TAC.

4.2.5 CONTROL LOCORREGIONAL.

Sólo se identifican dos eventos de recidiva local. Por el tamaño muestral de nuestra serie no se espera encontrar datos significativos predictivos ni pronósticos relacionados con esta variable.

4.2.6 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

4.2.6.1 Análisis univariante de las variables clínicas y patológicas

En la Tabla 4.26 se resume el análisis univariante efectuado sobre las principales variables clínicas y del tratamiento.

En cuanto a las características del tumor, el grado de diferenciación histológica III se asoció con pronóstico adverso con significación estadística, de hecho ningún paciente de este grupo estaba vivo en el momento del análisis (HR=0,02 (IC95%: 0,002-0,22, p=0,001)). (Figura 4.24)

Los parámetros que constataron un menor estadio patológico tuvieron un impacto positivo en la supervivencia libre de enfermedad: downstaging N (HR=4,82 (IC95%: 1,21-19,32, p=0,02)), estadios pT0-2 (HR=0,21 (IC95%: 0,04-1,01, p=0,05)), ausencia de afectación ganglionar (pN0) (HR=0,18 (IC95%: 0,05-0,67, p=0,01)). Al mismo tiempo, la ausencia de respuesta patológica (T y/o N) (HR=0,23 (IC95%: 0,05-0,93, p=0,04)) estaría relacionada con mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad con carácter significativo (Figura 4.24-27).

En nuestra serie la presencia de mejor respuesta patológica o menor estadio estaba asociado con mayor SLE, alrededor del 80% vs. 50-60% en los pacientes que presentaban factores adversos. (Figura 4.28)

No ocurrió lo mismo con el índice de respuestas patológicas completas (ypT0) o con la obtención de una intensa regresión tumoral (TRG=3-4), variables que no mostraron una asociación significativa con el riesgo de recurrencia, aunque si se observa una tendencia a relacionarlos con menor riesgo de recurrencia de la enfermedad.

En este análisis los pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia adyuvante tuvieron una significativamente mejor SLE a

5 años que aquellos que no recibieron tratamiento adyuvante (80,4% vs. 57%, $p<0,01$) (Figura 4.29).

Figura 4.24
Curva SLE 5
años de acuerdo
al grado de
diferenciación
histopatológica al
diagnóstico
($p=0,0001$)

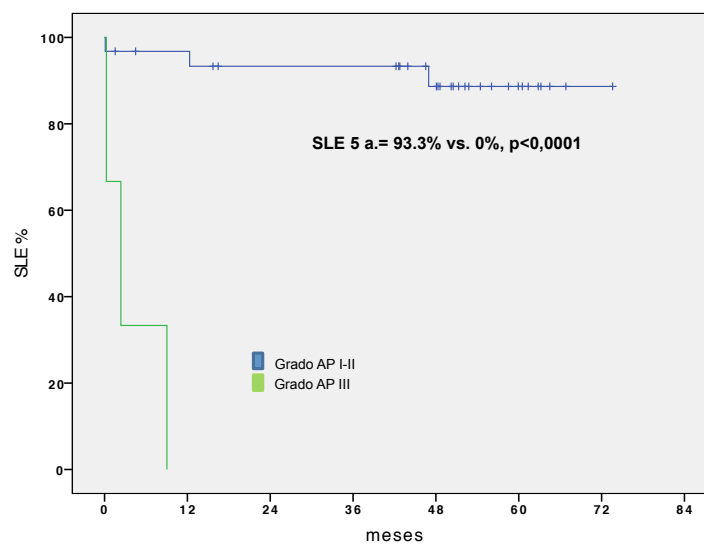


Tabla 4.26. Análisis mediante test log-rank y regresión de Cox univariante de la supervivencia de enfermedad en función de los principales factores pronósticos clínico-terapéuticos-patológicos.

Factores generales histopatológicos ^e	Eventos		Kaplan-Meier		Cox univariante		
	N	%	SLE.5 a	Log- rank	HR	IC95%	p
Sexo	41						
Mujer	1/11	9,1	90,9	NS	0,31	0,04-2,43	NS
Hombre	9/30	30	66,5				
Segmento recto	41						
R. inf.-medio	10/36	27,7	68,7	NS	25,17	0,01-6930	NS
R. superior	0/5	0	100				
Afectación circunferencial	39						
<100%	7/31	22,6	72,3	NS	0,99	0,21-4,80	NS
>100%	2/8	25	75				
Grado histológico	34						
I-II	3/31	16,5	88,7	0,0001	0,02	0,002-0,22	0,001
III	3/3	100	0				
Estadio clínico T	40						
cT2-3	8/38	21,1	75,3	NS	0,29	0,03-2,35	NS
cT4	1/2	0	50				
Estadio clínico N	40						
cN0	2/6	33,3	62,5	NS	1,35	0,28-6,52	NS
cN+	7/34	20,6	77,5				
Estadio patológico T	39						
pT0-2	2/20	10	86,8	0,03	0,21	0,04-1,01	0,05
pT3	7/19	36,8	60,8				
Estadio patológico N	41						
pN0	4/31	12,9	84,8	0,004	0,18	0,05-0,67	0,01
pN+	5/9	55,5	41,7				
Downstaging T	39						
Si	3/21	14,3	82,7	NS	2,64	0,66-10,60	NS
No	6/19	31,6	64,9				
Downstaging N	39						
Si	3/27	11,1	86,78	0,01	4,82	1,21-19,32	0,02
No	6/13	46,1	51,3				
Tegafur completo	40						
Si	4/26	15,4	83,4	NS	2,52	0,68-9,38	NS
No	5/14	35,7	57,3				
QT adyuvante	41						
Si	5/28	17,8	80,4	0,01	2,61	0,68-9,38	NS
No	5/13	38,4	57				
TRG	38						
1-2	4/15	26,6	70,6	NS	2,56	0,57-11,51	NS
3-4	3/23	13	85,4				
Respuesta patológica RC/RP	39						
Estable/prog.	6/34	17,6	79,8	0,02	0,23	0,05-0,93	0,04
	3/6	50	50				
Respuesta patológica completa	36						
pT0	1/4	25	75,5	NS	1,14	0,14-9,17	NS
no	8/36	22,2	66,7				

downstaging= Descenso de Estadificación; TRG= Tumor Regression Grade Rödel;
QT=Quimioterapia; RC= Respuesta Completa; RP=Respuesta Parcial.

Figura 4.25.
Curva SLE 5
años de acuerdo
al estadio
patológico T
($p=,003$).

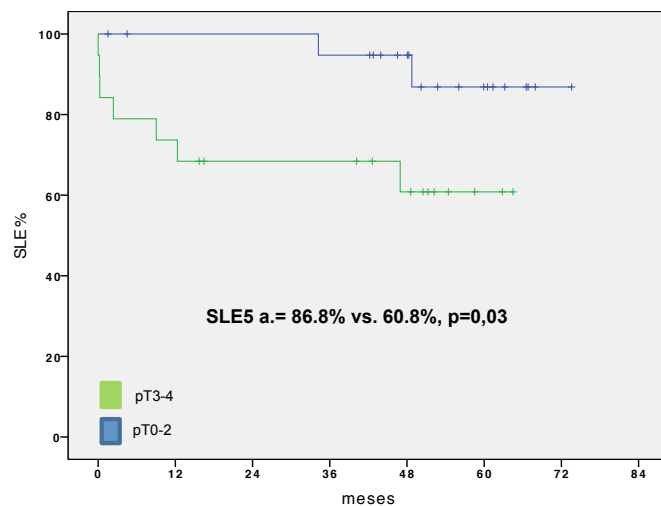


Figura 4.26.
Curva SLE 5
años de acuerdo
a la afectación
ganglionar
patológica (pN,
 $p=0,004$).

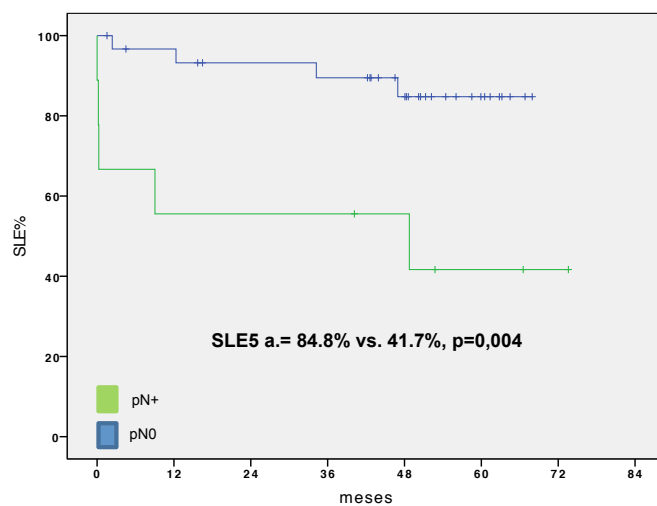


Figura 4.27.
Curva SLE 5
años de
acuerdo a la
infraestadificaci
ón ganglionar
N (downstaging
N, $p=0,01$).

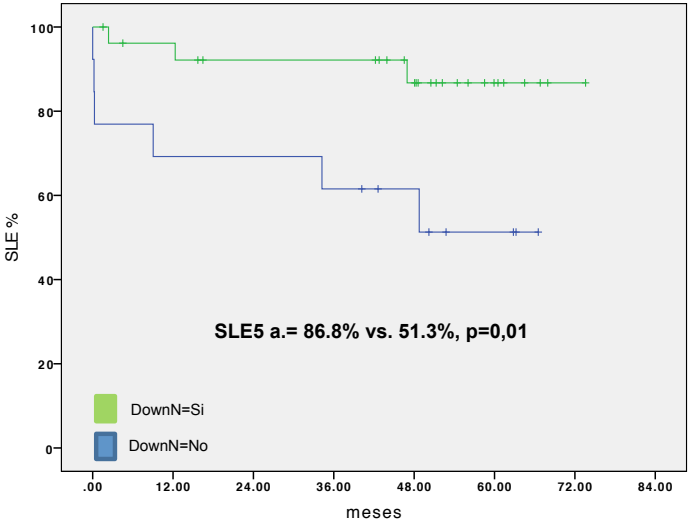


Figura 4.28.
Curva SLE 5
años de
acuerdo a la
respuesta
patológica
($p=0,02$).

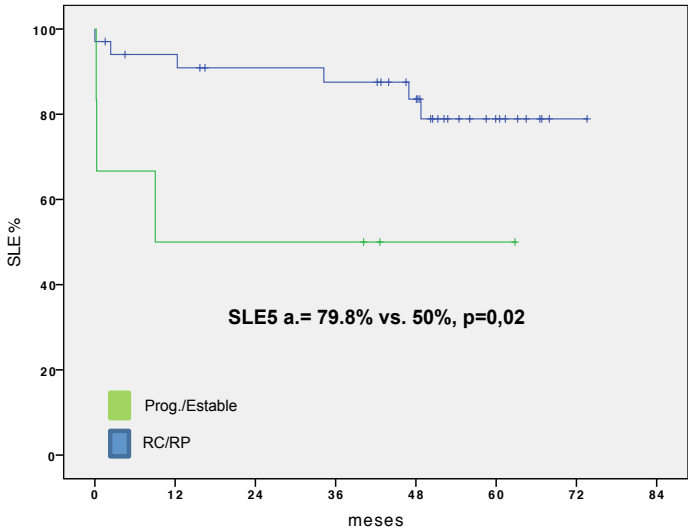
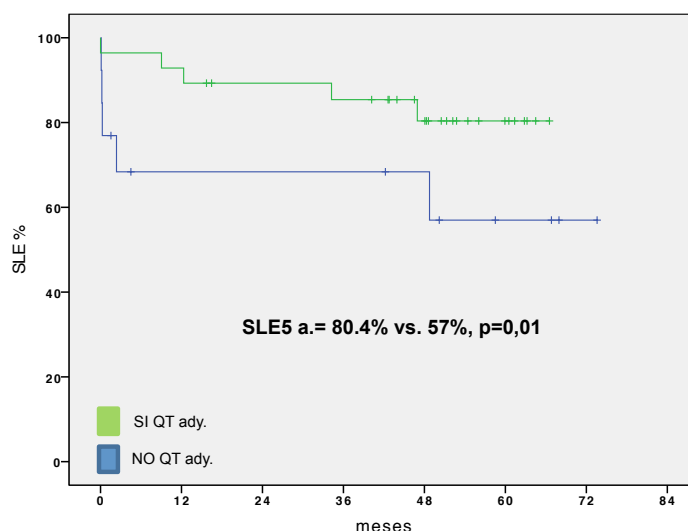


Figura 4.29.
Curva SLE 5 años si recibieron tratamiento con QT adyuvante (p=0,01).



4.2.6.2 ANALISIS UNIVARIANTE DE LOS PARÁMETROS DEL PET-TAC EN LA SLE

El análisis univariante de los diversos parámetros del PET-TAC permite observar que los pacientes con dif. absoluta SUVmáx. <6 tienen peor SLE a 5 años (72,7% vs. 100%) que los que alcanzaron una dif. absoluta SUVmáx. >6 (p=0,02). (Figura 4.30)

Todos los parámetros de respuesta PET-TAC estudiados muestran una tendencia a identificarse como potenciales factores pronósticos de recurrencia tumoral, aunque sin alcanzar en ningún caso la significación estadística. (Tabla 4.27)

Figura 4.30.
Curva SLE
5 años de
acuerdo a
la
diferencia
absoluta
SUVmáx.
</>6
(p=0,02).

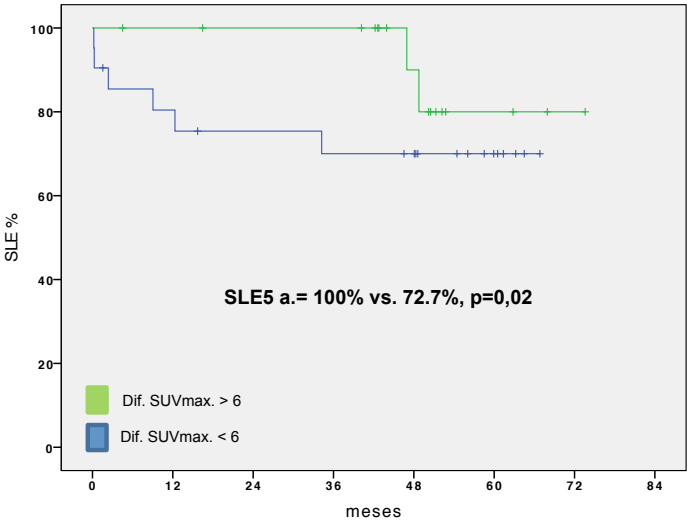


Tabla 4.27. Análisis mediante test log-rank y regresión de Cox univariante de la supervivencia libre de progresión en función de los principales factores PET-TAC

Factores PET-TAC	Eventos		Kaplan-Meier		Cox univariante		
	#	%	SLE 5a.	Log-rank	HR	IC95%	p
SUV1máx.	-	-	-	-	0,91	0,69-1,12	NS
SUV2máx.	-	-	-	-	1,15	0,75-1,76	NS
SUV2máx.	38						
≤2	2/18	11,1	89	NS	0,79	0,13-4,74	NS
>2	3/20	15	84,4				
IR	38						
<66%	3/13	13,1	76,9	NS	2,80	0,47-16,77	NS
≥66%	2/25	8	91,8				
Dif. SUVmáx.	38			p=0,02	75,46	0,05-103325,35	NS
<6	5/19	26,3	72,7				
≥6	0/19	0	100				
Dif. SUVmáx.	38						
<4	2/6	33,3	66,7	NS	3,85	0,64-23,11	NS
≥4	3/32	9,4	90,3				
Vol. 1	-	-	-	-	1,005	0,99-1,01	NS
Vol. 2	-	-	-	-	1,015	0,94-1,09	NS

SUV2máx.: SUVmáx. reestadificación; IR: Índice de Respuesta PET-TAC (%); Dif. SUVmáx.= Diferencia Absoluta SUVmáx.; vol1= volumen tumoral PET-TAC diagnóstico; vol2= volumen Ftumoral PET-TAC reestadificación.

4.2.6.3 ANALISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES MOLECULARES VEGFR Y EGFR EN LA SLE

Si el perfil inmunohistoquímico de sobreexpresión de VEGFR y EGFR al diagnóstico y/o sus modificaciones observadas tras el tratamiento neoadyuvante tiene impacto significativo en la supervivencia libre de enfermedad, se analiza en la Tabla 4.28.

Los resultados observados confirman mayor SLE en aquellos pacientes que sobreexpresan VEGFR al diagnóstico, principalmente aquellos con sobreexpresión de “*gran intensidad*” (100%), 93,2% vs. 53,6% ($p=0,005$, HR= 8,69 (IC95%: 1,44-52,52, $p=0,02$)) (Figura 4.31). También aquellos pacientes con scoreVEGFR1=4-7 alcanzaban mayor SLE 90,2% frente a los que tenían un scoreVEGFR1=0-3 con un 53,3% ($p=0,04$).

Los resultados observados en el VEGFR del espécimen patológico o cambios en la sobreexpresión de VEGFR no se asociaron con valor pronóstico en SLE.

La ausencia de sobreexpresión del EGFR no mostró impacto significativo en SLE en nuestra serie. (Figura 4.32)

Figura 4.31. Curva SLE 5 años según sobreexpresión de VEGFR1=100% ($p=0,005$).

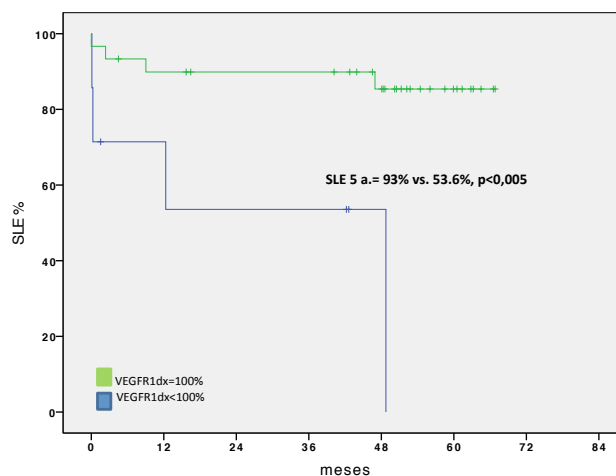


Tabla 4.28. Análisis mediante test log-rank y regresión de Cox univariante de la supervivencia libre de progresión en función de los principales factores moleculares VEGFR y EGFR.

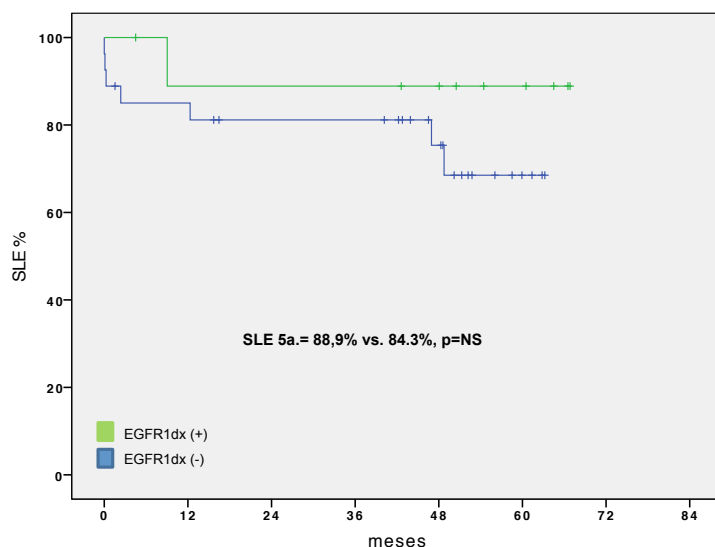
Factores IHQ: VEGFR/EGFR	Eventos		Kaplan-Meier		Cox univariante		
	#	%	SLE 5a.	Log-rank	HR	IC95%	p
VEGFR1	37						
=100%	2/30	6,7	93	0,005	8,69	1,44-52,52	0,02
<100%	4/7	42,9	53,6				
VEGFR1	37						
(+)	4/33	12,1	87,7	NS	4,65	0,49-43,63	NS
(-)	1/4	25	66,7				
VEGFR1 score	37						
0-3	2/5	40	53,3	0,04	5,26	0,87-31,8	NS
4-7	3/32	9,4	90,2				
VEGFR2	33						
(+)	2/19	10,5	89,5	NS	1,55	0,22-11,04	NS
(-)	2/14	14,3	84				
EGFR1	37						
(+)	1/10	10	89,1	NS	1,56	0,18-14,26	NS
(-)	4/27	14,8	84,3				
EGFR2	34						
(+)	1/5	20	80	NS	0,54	0,05-5,21	NS
(-)	3/29	10,3	89,1				
Respuesta EGFR	34						
Si	0/6	0	100	NS	27,1 6	0-1787029,2	NS
No	4/28	14,3	85,2				

4.2.6.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Una vez completado el análisis multivariante mediante regresión de Cox, 8 variables se incluyeron finalmente en el modelo predictivo final para el riesgo de recurrencia tumoral (Tabla 4.29). De ellas, 5 parámetros histopatológicos se comportaron como factores de riesgo de recidiva tumoral en el análisis multivariante: el grado histológico III (HR= 0,01(IC95%: 0-0,26, p=0,005)), la afectación ganglionar (HR= 10,72(IC95%: 1,69-67,9, p=0,05)), el estadio tumoral (HR= 8,04(IC95%: 0,93-69,23, p=0,05)) y la sobreexpresión de VEGFR de “gran intensidad” (HR= 36,5(IC95%: 2,42-549,9, p=0,01)).

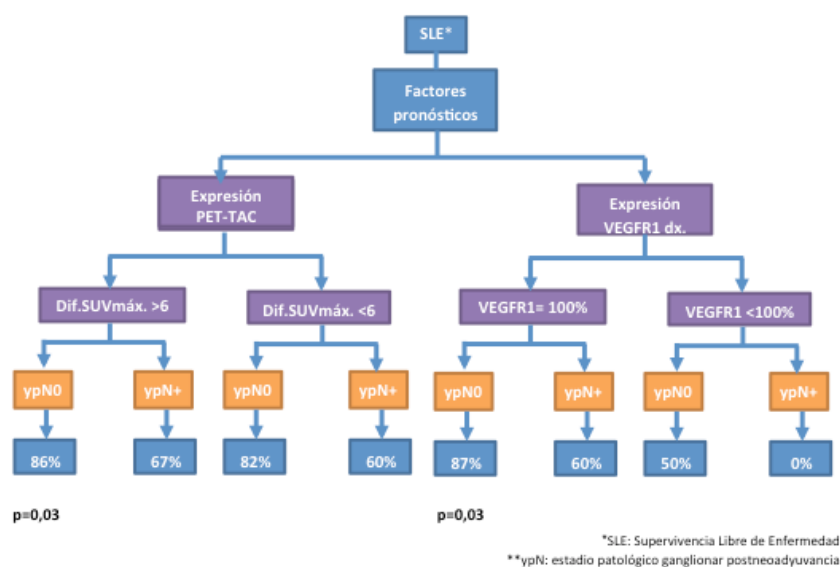
En el análisis multivariante, la ausencia de respuesta metabólica PET-TAC (dif.SUVmáx.>6) fue un factor independiente de pronóstico adverso, con una Hazard ratio de 0,09 (IC95%: 0,01-0,68, p=0,02).

Figura 4.32.
Curva SLE 5 años según sobreexpresión de EGFR (+) (p=NS).



De acuerdo a los resultados del análisis multivariante los factores pronósticos relacionados con SLE, se propone un algoritmo de posible manejo de pacientes de acuerdo al estatus de VEGFR al diagnóstico y su relación con la afectación ganglionar que encontraremos en la cirugía. Donde la probabilidad de mayor SLE es para aquellos pacientes que sobreexpresan VEGFR1=100% sin afectación ganglionar patológica (87%) y no encontramos ningún superviviente en el subgrupo de pacientes que no sobreexpresan VEGFR1 “gran intensidad” y con afectación ganglionar patológica. En este algoritmo ambos parámetros combinados afectan de forma significativa la SLE, por lo que el estatus del marcador VEGFR resultaría de utilidad para pronosticar SLE en nuestra serie de pacientes. (Figura 4.33)

Figura 4.33. Algoritmo con factores pronósticos metabólicos y moleculares de SLE.



También observamos que los cambios metabólicos del PET-TAC (difSUVmáx.>6) permiten predecir SLE y su relación con la afectación ganglionar. De tal manera que los pacientes con buena respuesta metabólica y sin afectación ganglionar presentarían una SLE de 86% vs. 67% para ese mismo grupo de pacientes que con igual respuesta metabólica refieren afectación ganglionar en el espécimen quirúrgico (p=0,03).

Tabla 4.29. Análisis mediante test log-rank y regresión de Cox multivariante de la SL

Factores Pronósticos:	Cox multivariante		
	HR	IC95%	p
Grado histológico I-II III	0,01	0-0,26	0,005
Respuesta patológica RC/RP Estable/Progresión	0,24	0,03-2,03	NS
Estadio patológico N pN0 pN+	10,72	1,69-67,90	0,05
Estadio patológico T pT0-2 pT3	8,04	0,93-69,23	0,05
Downstaging N Si No	0,45	0,09-2,01	NS
Dif. SUVmáx. <6 ≥6	0,09	0,01-0,68	0,02
QT adyuvante Si No	0,64	0,23-10,71	NS
VEGFR1 =100% <100%	36,49	2,42-549,89	0,01

RC= Respuesta Completa; RP=Respuesta Parcial.; QT=Quimioterapia; VEGFR1=Factor de Crecimiento Vascular Epidérmico Biopsia Diagnóstica

4.2.7 SUPERVIVENCIA GLOBAL

4.2.7.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE

En la Tabla 4.30 se resume el análisis univariante para la supervivencia global (SG) en función de las principales variables clínicas y terapéuticas.

El alto grado histológico (tumores indiferenciados grado III) es un factor de mal pronóstico de supervivencia global HR=11,78 (IC95%:

2,53-54,72, $p=0,002$), (Figura 4.34), al igual que la ausencia de respuesta patológica ($HR=4,07$ (IC95%: 0,97-17,05, $p=0,05$)). (Figura 4.37)

Por el contrario, la administración de quimioterapia adyuvante es un factor de buen pronóstico ($HR= 3,84$ (IC95%: 1,02-14,42, $p=0,05$)) y se asocia con un incremento significativo en la Sg, 89,3% VS. 59,8% ($p=0,01$). (Figura 4.38).

En las siguientes curvas de SG se confirma que aquellos pacientes con mayor estadio tumoral (pT, *downstaging* T) sobreviven menos que aquellos con menor residuo patológico (95,2% vs. 68,4%, $p=0,05$). (Figura 4.35 y 4.36).

En los pacientes que se observó respuesta patológica general (RC/RP) la supervivencia fue mayor (88%) que en aquellos en los que no hubo ningún tipo de respuesta (50%, $p=0,02$) (Figura 4.37).

Figura 4.34.
Curva SG
5a. en
función del
grado de
diferenciación
patológica
($p=0,0001$).

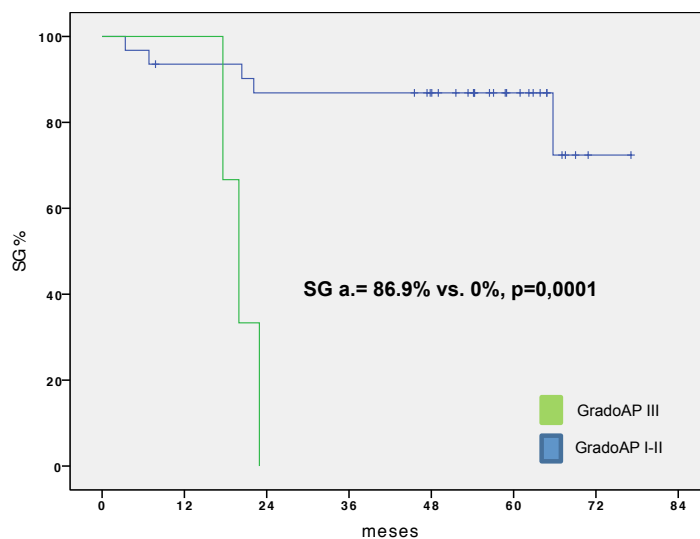


Figura 4.35.
Curva SG
5a. de
acuerdo al
estadio
patológico
tumoral (pT)
($p=0,05$).

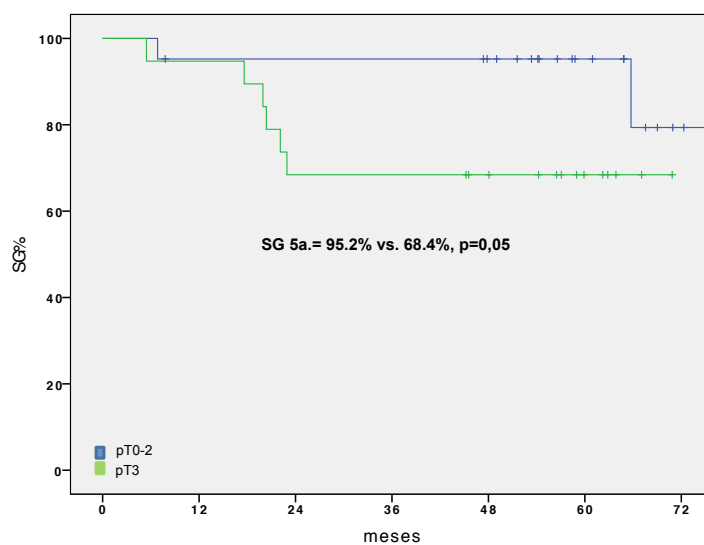


Figura 4.36.
Curva SG
5a. de
acuerdo al
descenso de
estadificaci
n tumoral
(downstaging
T) ($p=0,05$).

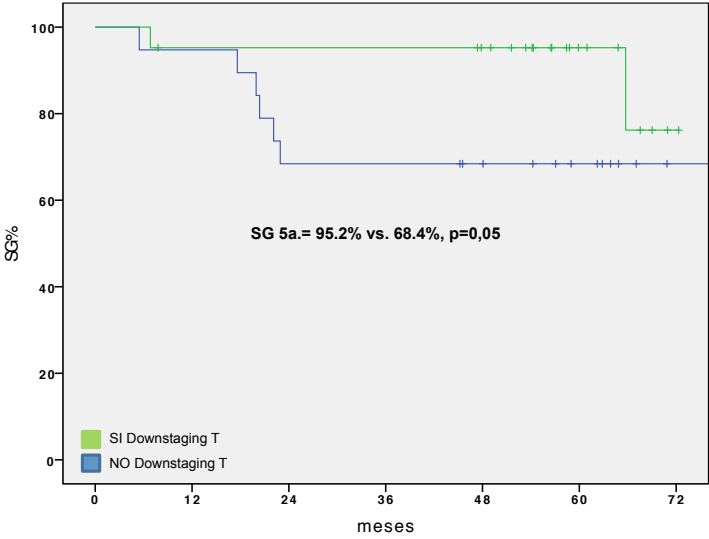


Figura
4.37. Curva
SG 5 a. de
acuerdo a
la
respuesta
patológica
($p=0,0001$).

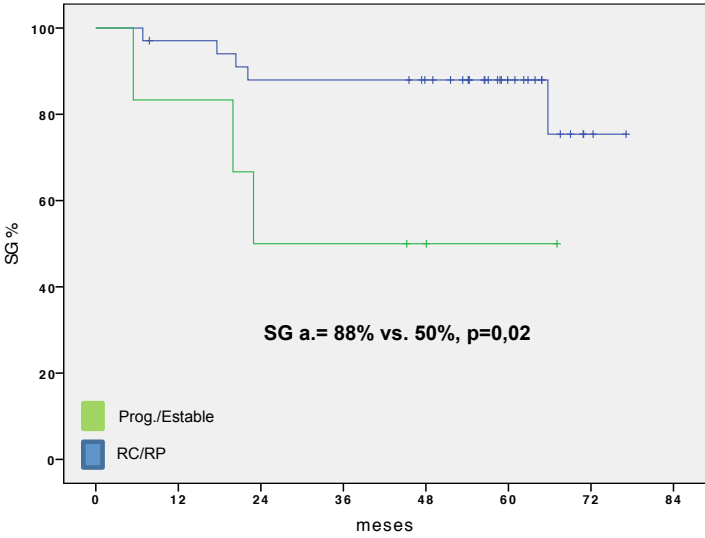


Figura 4.38.
Curva SG 5
años de
acuerdo el
uso de QT
adyuvante
($p=0,01$).

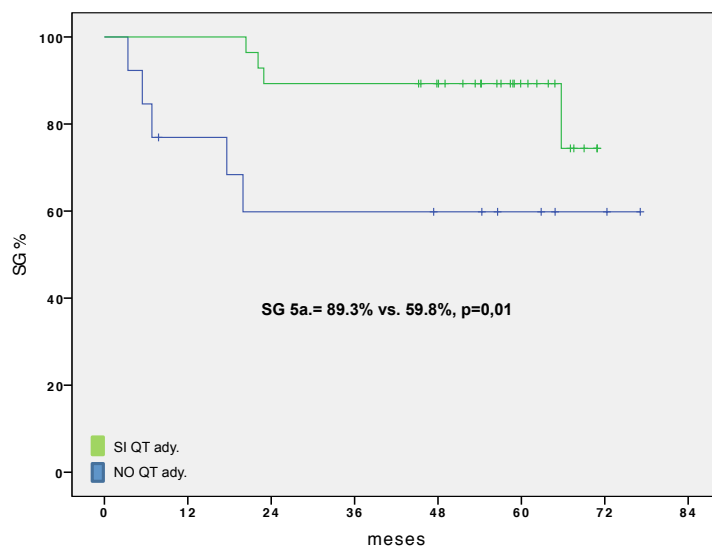


Tabla 4.30. Análisis mediante test log-rank y regresión de Cox univariante de la supervivencia global en función de los principales factores pronósticos clínico-terapéuticos-patológicos.

Factores generales e histopatológicos	Eventos		Kaplan-Meier		Cox univariante		
	N	%	SG.5a	Long-rank	HR	IC95%	p
Sexo	41						
Mujer	2/11	18,2	81,8	NS	0,944	0,19-4,68	NS
Hombre	7/30	23,23	79,4				
Segmento recto	41						
R. inf.-medio	9/36	25	77,3	NS	25,184	0,004-167725,11	NS
R. superior	0/5	0	100				
Afectación circunferencial	39						
<100%	7/31	22,6	80,3	NS	0,884	0,183-4,274	NS
=100%	2/8	25	75				
Grado histológico	34						
I-II	5/31	16,1	86,9	0,0001	11,78	2,53-54,772	0,002
III	3/3	100	0				
Estadio clínico T	40						
cT2-3	8/38	21,1	81,2	NS	0,046	0-1999,990	NS
cT4	0/2	0	100				
Estadio clínico N	40						
cN0	0/6	0	100	NS	0,036	0-95,38	NS
cN+	8/34	23,53	78,0				
Estadio patológico T	40						
pT0-2	2/21	9,5	95,2	0,05	0,25	0,05-1,25	NS
pT3	6/19	31,6	68,4				
Estadio patológico N	40						
pN0	5/31	16,1	87,1	NS	0,372	0,09-1,57	NS
pN+	3/9	33,3	63,5				
Downstaging T	40						
Si	2/21	9,5	95,2	0,05	3,70	0,745-18,39	NS
No	6/19	31,6	68,4				
Downstaging N	40						
Si	5/27	18,5	84,7	NS	1,22	0,291-5,115	NS
No	3/13	23,1	76,9				
Tegafur completo	40						
Si	5/26	19,2	84,1	NS	1,742	0,467-6,51	NS
No	4/14	28,6	71,4				
QT adyuvante	41						
Si	4/28	14,3	89,3	0,01	3,84	1,02-14,42	0,05
No	5/13	38,4	59,8				
TRG	38						
1-2	5/15	33,3	66,7	NS	3,06	0,726-12,89	NS
3-4	3/23	13	90,9				
Respuesta patológico	40						
RC/RParcial	5/34	14,1	88	0,02	4,07	0,97-17,05	0,05
Estable/progresión	3/6	50	50				
Respuesta patológica completa	40						
pT0	1/4	25	100	NS	0,731	0,09-5,97	NS
no	7/36	19,4	80,6				

downstaging= Descenso de Estadificación; TRG= Tumor Regression Grade Rödel; QT=Quimioterapia; RC= Respuesta Completa; RP=Respuesta Parcial.

4.2.7.2 ANALISIS UNIVARIANTE DE LOS PARÁMETROS PET-TAC EN LA SG

Cuando se analizan diversos parámetros del PET-TAC en un estudio univariante y su impacto en la supervivencia global (Tabla 4.31), se observa que la ausencia de respuesta medida por diferencia absoluta SUV_{máx.}<6 tiene un impacto deletéreo en la SG a 5 años de 66,7% versus 100% para aquellos que alcanzaron una diferencia absoluta SUV_{máx.}>6 (p=0,01). En el resto de los parámetros no se observaron diferencias significativas. (Figura 4.39)

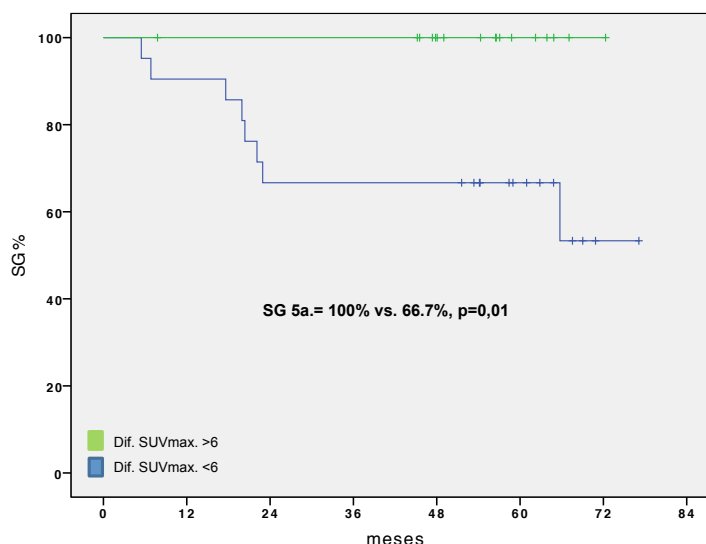
Como factores pronósticos de SG, el volumen tumoral al diagnóstico (HR=1 (IC95%: 1-1,01), p=0,02) resultó ser un indicador de mal pronóstico. Los pacientes con tumores de mayor volumen tendrían menor SG.

Tabla 4.31. Análisis mediante test log-rank y regresión de Cox univariante de la supervivencia global en función de los de parámetros PET-TAC.

Factores: PET-TAC	Eventos		Kaplan-Meier		Cox univariante		
	#	%	SG 5a.	Log-rank	HR	IC95%	p
SUV1máx.	-	-	-	-	0,85 1,115	0,66-1,07 0,77-1,6	NS NS
SUV2máx.	-	-	-	-	0,71	0,14-3,52	NS
SUV2máx. ≤2 >2	38 4/18 4/20	22,2 20	83 80	NS	1,17	0,29-4,71	NS
IR <66% ≥66%	38 4/13 5/25	30,8 20	69,2 87,8	NS	1,76	0,44-7,05	NS
Dif. SUVmáx. <6 ≥6	38 8/21 0/17	38,1 0	66,7 100	0,01	0,02	0-5,58	NS
Dif. SUVmáx. <4 ≥4	38 3/19 5/19	15,8 26,3	66,7 85,9	NS	1,83	0,44-7,67	NS
Vol. 1	-	-	-	-	1,01	1,0-1,01	0,02
Vol. 2	-	-	-	-	1,04	0,98-1,09	NS

SUV2máx.: SUVmáx. reestadificación; IR: Índice de Respuesta PET-TAC (%); Dif. SUVmáx. = Diferencia Absoluta SUVmáx.; vol1= volumen tumoral PET-TAC diagnóstico; vol2= volumen tumoral PET-TAC reestadificación.

Figura 4.39.
Curva SG 5 a.
de acuerdo a la
diferencia
absoluta
SUVmáx. \leq 6
($p=0,01$).



4.2.7.3 ANALISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES MOLECULARES VEGFR Y EGFR EN LA SG

El perfil inmunohistoquímico de sobreexpresión de VEGFR y EGFR tanto al diagnóstico como sus modificaciones observadas tras el tratamiento neoadyuvante se comporta de forma similar a lo analizado previamente para SLE (Tabla 4.32).

Los resultados observados confirman un impacto en supervivencia estadísticamente significativo positivo para aquellos pacientes que sobreexpresan VEGFR, principalmente aquellos con captación de “*gran intensidad*” (100%): 90% vs. 43% ($p=0,001$). Y se confirma con la escala que combina ambas técnicas (scoreVEGFR1). (Figura 4.40)

En la SG de la muestra, la sobreexpresión de VEGFR al diagnóstico es un marcador de pronóstico favorable para este grupo de pacientes (HR=8,3 (IC95%: 1,84-37,48, $p=0,006$).

Tabla 4.32. Análisis mediante test log-rank y regresión de Cox univariante de la supervivencia global en función de los principales factores moleculares VEGFR y EGF

Factores IHQ: VEGFR/EGFR	Eventos		Kaplan-Meier		Cox univariante		
	#	%	SG 5a.	Log-rank	HR	IC95%	p
VEGFR1	37						
=100%	4/30	13,3	90	0,001	8,30	1,84-37,48	0,006
<100%	4/7	57,1	43				
VEGFR1	37						
(+)	6/33	12,2	84,8	0,05	4,48	0,86-23,36	NS
(-)	2/4	50	50				
score VEGFR1							
0-3	3/5	60	40	0,006	6,34	1,4-28,71	0,01
4-7	5/32	15,6	87,5				
VEGFR2	33						
(+)	3/19	15,8	84,2	NS	1,35	0,27-6,67	NS
(-)	3/14	21,4	85,7				
EGFR1	37						
(+)	1/10	10	90	NS	3,21	0,39-26,19	NS
(-)	7/27	25,9	77,8				
EGFR2	34						
(+)	1/5	20	80	NS	0,91	0,11-7,81	NS
(-)	5/29	17,2	86,2				
Respuesta EGFR	37						
Si	0/6	13,3	100	NS	0,03	0-177,82	NS
No	6/28	82,1	43				

VEGFR= Factor de Crecimiento Vascular Epidérmico; EGFR= factor de crecimiento epidérmico; 1= Diagnóstico; 2= Reestadificación.

En relación a la sobreexpresión de **EGFR**, no se observan diferencias significativas en las curvas de supervivencia global ni como factor pronóstico. (Figura 4.41)

Figura 4.40.
Curva SG 5
a. según la
sobreexpresión de
VEGFR=100
% ($p=0,001$).

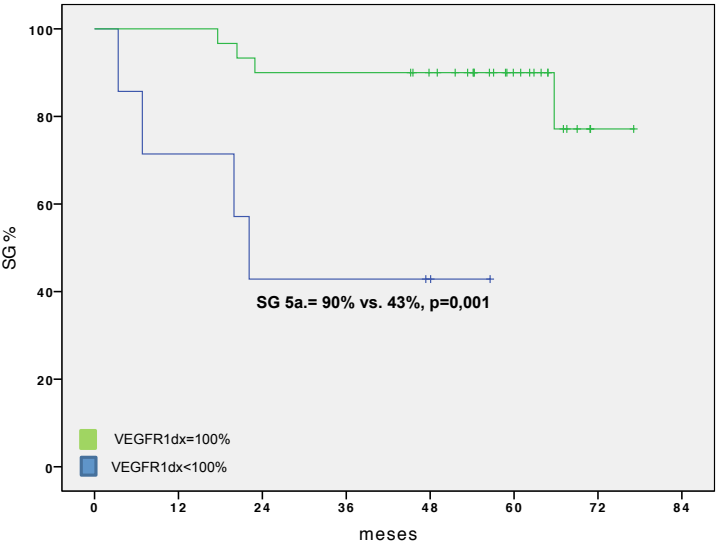
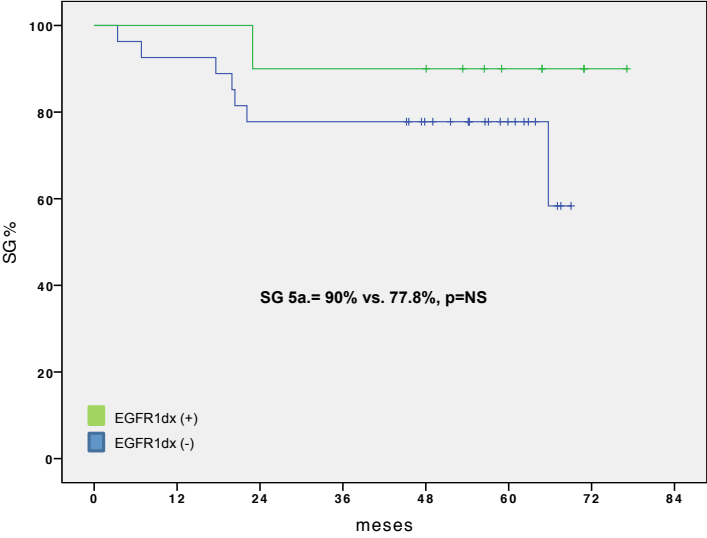


Figura 4.41.
Curva SG 5a.
factor
sobreexpresión de
EGFR1 (+/-)
($p=NS$).



4.2.7.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

En la Tabla 4.33 se muestran las 7 covariables que fueron incluidas en el modelo predictivo final para la estimación de la supervivencia global una vez completado el análisis multivariante mediante regresión de Cox.

Según este modelo, la diferenciación histológica grado III se asoció de forma independiente con un incremento significativo del riesgo de muerte en nuestra serie, con una Hazard ratio de 9,27 (IC95%:1,73-49,82, $p=0,01$).

Por su parte, la sobreexpresión de VEGFR1 "*gran intensidad*" (100%) actuó como factor determinante de buen pronóstico asociado a una reducción significativa del riesgo de muerte, con una Hazard ratio de 7,42 (IC95%:1,56-34,64, $p=0,01$). Los pacientes de nuestro estudio que presentaban sobreexpresión de VEGFR en la biopsia diagnóstica presentaron una disminución del riesgo de muerte de hasta siete veces respecto a los que no sobreexpresaban VEGFR.

El volumen tumoral medido por PET-TAC al diagnóstico es un factor independiente de pronóstico adverso (HR=1,023 (IC95%: 1,005-1,021, $p=0,001$)).

El uso de QT adyuvante influiría en el pronóstico de la SG en este estudio con un probabilidad de HR= 1,01 (IC95%: 1,01-1,02, $p=0,01$).

En resumen, sobre el análisis uni-/multivariante de la serie para supervivencia (SG y SLE) vemos que los resultados obtenidos en SG sobre los factores univariantes de pronóstico favorable, son prácticamente los mismos que para SLE, con diferencia en un factor relacionado con el estadio tumoral para SLE, propio del comportamiento de recaída de estos pacientes. Y para SG la adición

de QT adyuvante marcaría un comportamiento diferencial, relacionado con la recaída a distancia.

La novedad en el análisis de factores asociados a mayor SG es la carga tumoral medida por PET-TAC (vol1.), que incluso se mantiene como factor de mal pronóstico en el análisis multivariado.

Tabla 4.33. Análisis mediante test log-rank y regresión de Cox multivariante de la SG.

Factores Pronósticos	Cox multivariante		
	HR	IC95%	p
Grado histológico I-II III	9,27	1,73-49,82	0,009
Respuesta patológica RC/RP Estable/Progresión	0,79	0,13-4,73	NS
Estadio patológico N pN0 pN+	7,66	1,68-34,99	0,01
QT adyuvante Si No	1,01	1,01-1,02	0,001
VEGFR1 =100% <100%	7,42	1,59-34,64	0,01
Dif. SUVmáx. <6 ≥6	0	0-0,1	NS

RC= Respuesta Completa; RP=Respuesta Parcial; QT=Quimioterapia; VEGFR1= Factor de Crecimiento Vascular Epidérmico Biopsia Diagnóstica.

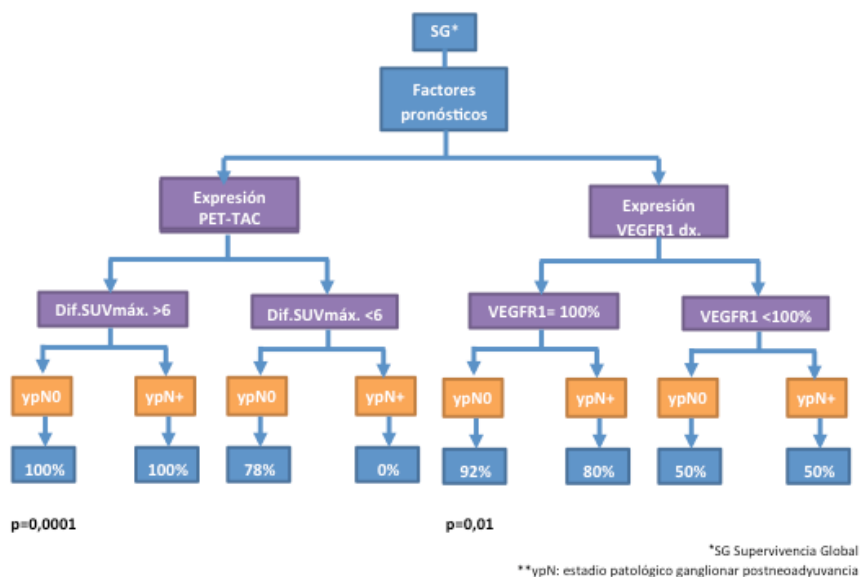
La sobreexpresión de VEGFR1 es un marcador de buen pronóstico en nuestra serie y factor predictivo de buena respuesta al tratamiento neoadyuvante.

En el PET-TAC varios parámetros son objetivos para medir respuesta al tratamiento neoadyuvante, fundamentalmente SUV2máx.<2. Mientras que la dif. absoluta SUVmáx.>6 es el

parámetro que marca un comportamiento diferente en cuanto a SLE y SG sin alcanzar significancia en el análisis uni-/multivariante.

De acuerdo a los resultados del análisis multivariante de los factores pronósticos relacionados con SG, se propone un algoritmo de posible manejo de pacientes de acuerdo al estatus de VEGFR al diagnóstico y su relación con la afectación ganglionar que encontraremos en la cirugía. Así que la probabilidad de mayor SG es para aquellos pacientes que sobreexpresan VEGFR1=100% sin afectación ganglionar patológica (92%) y desciende para aquellos sin sobreexpresión de “*gran intensidad*” y afectación ganglionar patológica en un 50%. En este algoritmo el estatus del marcador VEGFR resulta de utilidad para pronosticar SG en nuestra serie. (Figura 4.42)

Figura 4.42. Algoritmo factores pronósticos metabólicos y moleculares de SG.



La modificación metabólica observada tras el tratamiento neoadyuvante ($\text{difSUV}_{\text{máx.}} > 6$) se asociaría con mejor SG (100%) en los pacientes, independientemente de la afectación ganglionar. Sin embargo ante la falta de respuesta metabólica y afectación ganglionar, no se encuentran ningún superviviente ($p=0,0001$).

DISCUSIÓN

*“Lo que sabemos es una gota de agua,
lo que ignoramos es el océano”
Isaac Newton.*

5 DISCUSIÓN

El cáncer de recto localmente avanzado se beneficia del tratamiento neoadyuvante con quimioirradiación combinada seguida de cirugía y posterior quimioterapia adyuvante. Diversos estudios y metaanálisis confirman su aportación en términos de mejoría en el control loco-regional y supervivencia libre de progresión, con moderado impacto en la supervivencia global. [56, 201-203]

Los datos obtenidos en nuestra serie referentes a características clínicas, tratamiento y toxicidad son acordes a las publicaciones de otros grupos expertos y a las comunicaciones previas de la misma institución. Calvo et al. publicaron resultados con toxicidad alrededor del 33-42% y una tasa de respuestas completas del 8% con Tegafur y hasta del 29% con Oxaliplatino neoadyuvante [58, 88]. En el grupo de los pacientes estudiados en este trabajo se alcanzaron un 8% de respuestas completas patológicas y toxicidad aguda grado >3 del 20%.

El objetivo primario del presente estudio fue validar técnicas diagnósticas de imagen y moleculares cuya utilidad y valor pronóstico es conocido en otros tumores. Los resultados observados indican que ambas técnicas podrían incluirse dentro del protocolo diagnóstico-terapéutico del CRLA, con la intención de seleccionar subgrupos de pacientes que obtienen respuesta muy favorable o aquellos que se muestran resistentes al tratamiento neoadyuvante. La oportunidad de contar con herramientas no invasivas para individualizar de forma más eficiente el tratamiento de los pacientes

constituye una aplicación de la tecnología, además de su valor intrínseco en la parte diagnóstica inicial.

En nuestro estudio buscamos confirmar si las pruebas diagnósticas de PET-TAC y moleculares (IHQ: VEGFR, EGFR) se relacionaron con los parámetros patológicos (*“gold estándar”*) con reconocido valor diagnóstico y pronóstico en el CRLA.

5.1 VALOR PRONOSTICO DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA

Existe suficiente evidencia científica para afirmar que la tasa de respuestas patológicas completas o el descenso de estadificación se comportan como un factor pronóstico independiente en términos de supervivencia y control de la enfermedad, señalando una subpoblación con un patrón pronóstico y un comportamiento evolutivo diferente al paciente con tumor que no se modifica con el tratamiento neoadyuvante. Dos metaanálisis señalan la respuesta patológica completa y el descenso de estadificación (*downstaging*) como únicos factores independientes pronósticos de SG en cáncer de recto [113, 116, 204]. Además, abunda evidencia científica que confirma que, no sólo la RC, sino también la tasa de respuesta patológica es un indicador de pronóstico favorable para SG, SLE y SLRL (Supervivencia Libre de Recaída Local) [105, 109, 112, 205].

La práctica clínica y estudios controlados orientan hacia una relación positiva entre un mayor grado de respuesta patológica y la posibilidad de aumentar la práctica de cirugía conservadora de esfínter, aunque el debate está aún abierto. [107]

En los últimos años la mayoría de las publicaciones que comparan diferentes abordajes terapéuticos en el CRLA utilizan como objetivo primario la tasa de respuestas completas (pT0) como indicador indirecto de eficacia de diferentes esquemas de terapias neoadyuvantes [106, 113]. Ejemplos de esta aproximación serían los estudios fase II que justifican la adición de un segundo fármaco a las fluoropirimidinas orales (como el oxaliplatino) y que muestran un incremento en la tasa de respuestas patológicas completas de un 6-15% a un 15-40% [48, 71, 73, 88, 108, 205]. Cuando se han combinado fármacos anti-EGFR y anti-VEGFR, se han llegado a observar tasas de respuesta completa de hasta un 5-30% y un 13-47%, respectivamente [87, 107, 206]. El amplio margen de variabilidad de resultados entre estudios, aún usando los mismos esquemas de tratamiento, se ha explicado por la dificultad en homogeneizar la asignación de la categoría de respuesta completa, muy ligada a la meticulosidad y técnica anatomopatológica. La tasa de respuesta completas de la serie estudiada fue del 8% (3 pacientes), a pesar de la incorporación del oxaliplatino, situándose dentro del rango habitual de los estudios publicados.

En la actualidad, está bien asentado el concepto de “grado de respuesta tumoral” como variable de respuesta. Diferentes estudios han apuntado a la obtención de una respuesta tumoral masiva (TRG 3-4) como un factor fundamental para predecir unos resultados superiores en cuanto a control tumoral [108, 152, 160]. Así, una reciente revisión sistemática [160] en la que se analizan más de 500 pacientes, identifica como subgrupo de excelente pronóstico a los pacientes que alcanzan una respuesta patológica completa, con una tasa de recidiva local del 1%. Por su parte, el análisis del grupo

preoperatorio del estudio alemán CAO/ARO/AIO-94 concluyó que la obtención de una respuesta patológica completa (TRG=4) estaría relacionada con un aumento significativo en la supervivencia libre de enfermedad (SLE 5 años 86%), en comparación con aquellos casos que presentaron una respuesta moderada (TRG=2-3) o nula (TRG=0-1), con una SLE a 5 años del 75% y 63%, respectivamente ($p=0,006$). [207]

Janjan y cols. [204] identificaron un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad en los casos que habían respondido a la quimioirradiación en términos de descenso de estadificación, siendo más determinante la respuesta al tratamiento (*downstaging*) que el grado de la respuesta patológica (TRG). No hubo influencia en la supervivencia global ni en el control local.

La EORTC (estudio EORTC22921) publicó el análisis de 785 pacientes randomizados [109] sometidos a resección radical (R0) tras quimioirradiación preoperatoria, con la intención de evaluar el papel de la quimioterapia adyuvante en el contexto del cáncer de recto. Se identificó el descenso de estadificación (ypT0-2 vs. ypT3-4) como el único factor que influía de forma significativa en la magnitud del efecto de la quimioterapia adyuvante sobre el pronóstico de los pacientes, tanto en supervivencia libre de enfermedad (HR=0,64 (IC95%: ,45-0,91)) como en supervivencia global (HR=0,64 (IC95%: 0,42-0,96)).

El análisis de la serie objeto de este trabajo, revela que la presencia de respuesta patológica general (RP/RC) fue un factor pronóstico independiente para SLE (HR=0,23 (IC95%: 0,05-0,93), $p=0,04$) y SG (HR=5,98 (IC95%: 1,21-29,7), $p=0,03$) en el análisis univariante. La afectación ganglionar patológica (ypN) también fue un factor de mal

pronóstico en el análisis univariante para SLE (HR=0,118 (IC95%: 0,05-0,67), $p=0,01$), con impacto en la SLE a 5 años (84,8% vs. 41,7%, $p=0,004$, Figura 4.26).

La disminución del tamaño tumoral (*downsizing*) y el estadio patológico también alcanzaron impacto significativo en la SLE y SG a 5 años (86,8% vs. 60,8%, $p=0,03$, Figura 4.25). El resto de los indicadores, aún sin alcanzar significación estadística, muestran una tendencia acorde al criterio de menor estadio se observaría mayor respuesta y probabilidad de mayor supervivencia. El estudio de la SLE en función de la respuesta patológica medida por TRG, mostró que los “respondedores categóricos” (TRG=3-4) tenían una SLE a 5 años del 85,4% frente al 70,6% de los “no respondedores” (TRG=1-2).

Una vez confirmado que los resultados de esta experiencia son coherentes con los publicados en la literatura, utilizamos estos parámetros de respuesta patológica como indicadores de referencia en nuestro estudio: estadio clínico y patológico (T/N,), respuesta patológica completa (ypT0), descenso en la estadificación (*downstaging* T/N), respuesta patológica (RP/RC) y respuesta del tratamiento neoadyuvante integrada (escala TRG de Rödel).

Tabla 5.1. estudios CRLA y análisis pRC.

Estudio (ref.)	Pac. #	QT	RT dosis (Gy)	pRC (%)	SG 5a. (%)
NSABP R03 [203]	267	5-FU	50,4	15,0	74
CAO/ARO/AIO-94 [208]	394	5-FU	50,4	8,0	74 (4a.)
POLISH [107]	157	5-FU	50,4	16,0	66 (4a.)
FFCD 9203 [202]	375	5-FU	45,0	11,4	66
EORTC 22921 [109]	785	5-FU	45,0	13,8	65
ACCORD 12/0405 [209]	295	Capecitabina	45,0	13,8	-
STAR-01 [90]	379	5-FU	45,0	15,8	-
HGUGM/ Tesis *	39	Tegafur	50,4	8,0	68

QT=Quimioterapia; RT=Radioterapia; pRC= Respuesta Patológica Completa;
SG=Supervivencia Global.

5.2 VALOR DEL PET-TAC

El objetivo principal del estudio era conocer el valor diagnóstico del PET-TAC y su capacidad predictora y pronóstica, tanto en el diagnóstico inicial como en la evaluación de respuesta. Los resultados obtenidos confirman que se trata de una herramienta apropiada para la estadificación completa diagnóstica, ya que es capaz de identificar pacientes con enfermedad metastásica al inicio, no detectada por otras técnicas, hasta en un 11% de casos [17, 18, 120, 126]. Algunos estudios destacan su papel controvertido en la estadificación del primario: presenta una baja sensibilidad (en torno al 43-63%), pero una alta especificidad a nivel ganglionar (alrededor del 93%, para ganglios mayores de 1 cm y $SUV_{máx} > 1,5$), hecho que podría apoyar considerar su uso, completando la información del TAC [15, 17, 19, 121]. Un tercer papel del PET-TAC podría ser el de la evaluación de la respuesta, en función con su potencial correlación con la respuesta patológica, como publicó nuestro grupo utilizando un punto de corte en $SUV_{máx} \geq 6$, los valores para definir respuesta TRG son: sensibilidad 79%, especificidad 84%, precisión 82%, valor predictivo positivo 83%, y valor predictivo negativo 80% [210]. Por último, el PET-TAC tiene un papel en el seguimiento de los pacientes con CRLA ya tratados. De hecho, varias publicaciones recientes justifican su uso en la detección de recidivas locorregionales no solo por su eficiencia (S=83-92%, E=93-100%) [17, 19], sino también por su costo-eficacia. [211]

Analizando el valor añadido del PET-TAC en el CRLA como discriminador pronóstico se observa que los indicadores de miden la respuesta al tratamiento neoadyuvante son de utilidad, alcanzando significación estadística. Se ha propuesto que la integración de esta

prueba en el manejo de pacientes con CRLA no sea sólo en el estudio al diagnóstico, con los beneficios previamente comentados, sino la realización de otro estudio de reevaluación tras el tratamiento neoadyuvante para constatar los cambios y la respuesta tumoral previa a la cirugía. [211, 212]

5.2.1 Valor diagnóstico y evaluador de respuesta al tratamiento neoadyuvante del PET-TAC

Capirci et al. [16] fueron uno de los primeros grupos en analizar la respuesta con PET-TAC en el CRLA: observaron disminución significativa del SUVmáx. (15.8 vs 5.9, $p<0,001$) y un mayor IR del 71,3% en el grupo de pacientes “respondedores” frente a un 38% en el grupo de los “no-respondedores”. En el estudio de Calvo et al. [15] también se observó una respuesta significativa del SUVmáx. en aquellos pacientes que lograron un mayor descenso en la estadificación (*downstaging* T: 3,3 vs. 1,9, $p<0,03$). En nuestra serie los valores de SUVmáx. disminuyeron de forma significativa de 8,76 a 2,64 ($p<0.0001$), y se observó diferencia en el IR entre el grupo de “respondedores” (TRG=3-4) y el grupo de “no-respondedores” (TRG=1-2) de IR de 72,47% frente a un 56,07%, respectivamente.

Tras estos estudios iniciales, diversos autores han publicado sus experiencias institucionales. Los datos confirman una relación entre la respuesta observada mediante PET-TAC y la respuesta patológica (Tabla 5.2). Con la intención de unificar los criterios de los parámetros de respuesta del PET-TAC, ya que en la literatura se utilizan diferentes puntos de corte (*cut-off*), se intentó analizar en nuestra serie el efecto de varios de ellos y observar su valor pronóstico en el tratamiento del CRLA.

Tabla. 5.2. Estudios en pacientes con CRLA utilizando PET-TAC.

Autor (ref.)	Pac. (#)	S (%)	E (%)	Punto de Corte	Parámetro PET-TAC	Parámetro Patológico Referencia
Guillen [132]	10	-	80	<3	RV	ypRC
Del Rio [144]	33	100	100	52%	IR	TRG
Capirci [16]	78	-	76	<3	RV SUV reestadificación	TRG
Amthauer [137]	20	-	86	36%	IR	downstaging T
Deneke [136]	23	-	60	36%	IR	downstaging T
Chesin [122]	21	-	95	71%	RV	downstaging T
Capirci [134]	45	79.2	81.2	66,2%	IR	TRG
Melton [140]	21	-	-	70%	IR	downstaging T/N
Nakagawa [141]	104	62 62	65 71	53% >5	IR SUV reestadificación	TRG
Calvo [124]	64		81 86	66% >4	IR Dif. SUVmáx.	downstaging T/N
Capirci [114]	87	84,5 50,8	80 100	63,4% 65%	IR IR	TRG ypRC

S= Sensibilidad; E=Especificidad; IR: Índice de Respuesta PET-TAC (%); RV=Respuesta Visual; ypRC=Respuesta Patológica Completa Postneoadyuvancia; TRG=Tumor Regression Grade Rödel; *downstaging*= Descenso de Estadificación.

Diversos autores confirman la utilidad tanto de la diferencia absoluta del SUVmáx. (difSUVmáx.) del PET-TAC diagnóstico (SUV1máx.) respecto al PET-TAC de la reestadificación (SUV2máx.), como la respuesta relativa (IR=Índice de respuesta, %). Los puntos de corte seleccionados para cada parámetro en el presente estudio fue acorde con las publicaciones previas de la literatura (difSUVmáx.</>4 [88], IR</>66% [88, 134]) y aportaciones del grupo investigador con experiencia institucional (difSUVmáx.</>6, SUV2máx.</>2) en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Los resultados obtenidos y su potencial utilidad ha sido uno de los objetivos de este estudio.

En las publicaciones previas [88] se observó una relación significativa entre los parámetros de respuesta medidos por PET-TAC

($\Delta \text{SUV}_{\text{máx.}} > 4$, $\text{IR} \geq 66\%$) y el descenso en la estadificación tumoral (*downstaging* T/N). Además, todos los pacientes que no alcanzaban buena respuesta, tanto metabólica como patológica, evidenciaron progresión de la enfermedad.

Capirci et al., según su análisis de curvas ROC, estableció un IR del 66% con una sensibilidad del 73,2% y una especificidad del 81,2%, y confirmó su valor como factor predictor de la respuesta patológica (pCR, ypIII) [114, 134, 148]. En nuestra serie, el IR 66% y la diferencia absoluta $\text{SUV}_{\text{máx.}} > 6$ serían los parámetros con un área de la curva de ROC de 0,51 y 0,53, respectivamente, adecuados para la detección de respuesta patológica completa (pT0, Figura 4.14). Cuando se realiza el análisis estadístico predictor de respuesta patológica (RC/RP) (Tabla 4.19 y 5.2, Figura 4.15).

En un estudio temprano de Calvo et al. [15] que utilizó sólo PET, los pacientes con captaciones en el PET diagnóstico con un $\text{SUV}_{\text{máx.}} > 4$ obtuvieron menor probabilidad de recaída locorregional (65% vs 35%). Pero en la presente serie la captación $\text{SUV}_{1\text{max.}}$ diagnóstica no ha resultado tener valor pronóstico.

Cabe resaltar que aquellos pacientes con excelente respuesta PET-TAC al tratamiento neoadyuvante alcanzaron valores $\text{SUV}_{2\text{máx.}} < 2$, dentro del rango considerado de benignidad [213]. Estos resultados son reveladores en lo que respecta a la medición de respuesta metabólica de la radioterapia de forma precoz, que ha sido cuestionada por otros grupos [146]. Estos hallazgos sugieren la potencial utilidad de realizar un PET-TAC a las 4 semanas de terminar RT para medir respuesta, a pesar de ser precoz (inferior a las 8-12 semanas recomendadas), ya que se ajusta al manejo de estos pacientes con tiempo quirúrgico óptimo entre 6-10 semanas.

Janssen et al. [138] demostraron que un PET-TAC en el día 15 del tratamiento de RT era útil como predictor de respuesta patológica (IR>43%) y por otro lado, Rosenberg [146] observó que la sobreestadificación del PET-TAC de forma precoz podía corresponder a cambios inflamatorios patológicos (SUVmáx. más elevado estaría asociado con falsos positivos). El grupo de pacientes que alcanza tan buena respuesta es aquel que tiene más probabilidad de alcanzar respuesta patológica completa (ypT0). Si se confirmase esta observación en series con mayor número de pacientes pudiera tener un papel crucial, por ejemplo, en el manejo conservador de esfínter en tumores de tercio distal de recto. La realización de un PET-TAC de reevaluación tras 4 semanas del tratamiento neoadyuvante es interesante desde el punto de vista de eficacia y de utilidad, ya que incrementa el costo global del tratamiento y su indicación debiera tener un fundamento de impacto en el manejo del paciente [211]. Puesto que son los parámetros de respuesta del PET-TAC (IR, dif. absoluta SUVmáx.) son los que alcanzan valor pronóstico en la supervivencia del paciente, se justificaría su indicación en el futuro poder realizar una mejor selección de la terapia adyuvante más o menos intensiva, con repercusión directa en calidad de vida del paciente y en el coste total del tratamiento.

Otro concepto que el PET-TAC ha discriminado con especificidad suficiente es la disminución del tamaño tumoral (*downsizing*) tras el tratamiento neoadyuvante, con una disminución del volumen tumoral medido por PET-TAC de 51,33cc a 7,35cc. El volumen tumoral medido al diagnóstico por PET-TAC se asocia de forma significativa con el descenso en la estadificación patológica (*downstaging* T) y del

estadio tumoral T: en aquellos pacientes que alcanzaban disminución en el estadio patológico T eran los que presentaban menor volumen tumoral al diagnóstico (35cc.), frente a los que pacientes en los que no se observó infraestadificación T con volúmenes mayores (68cc., $p<0,05$). La volumetría puede relacionar el estadio tumoral, y su evaluación sistemática aumentaría la sensibilidad de este parámetro debido a su reproductibilidad en PET-TAC, frente a técnicas diagnósticas establecidas (EER). Su incorporación en el manejo del CRLA puede aportar un valor añadido para la definición del volumen tumoral (GTV) en la planificación del tratamiento de radioterapia. [214-216]

5.2.2 Valor pronóstico del PET-TAC

Revisamos previamente un estudio multicéntrico que elaboró un nomograma predictivo con 953 pacientes con CRLA e incluía diversos parámetros, entre ellos algunos del PET-TAC. Resultando que el mejor modelo para pRC eran: el diámetro máximo longitudinal tumoral, el SUV2máx. y el IR. [147]. Otros grupos [118, 141, 143, 148] confirman que la ausencia de respuesta al PET-TAC se asociaría con disminución en la supervivencia. (Tabla 5.3)

Nuestra serie es una de las pioneras en confirmar estos resultados en términos de supervivencia a largo plazo relacionado con el uso de PET-TAC. El parámetro de $\text{difSUVmáx.}>6$ fue el que tuvo impacto positivo tanto en la SLE como en la SG a 5 años (100% vs. 72,7%, ($p<0,02$) y 100% vs. 66,7% ($p<0,01$), respectivamente.

Tabla. 5.3. Estudios en pacientes con CRLA que analizan la SLG/SLE utilizando PET-TAC.

Autor (ref.)	Pac. (#)	Punto de corte	Parámetro PET-TAC	SLE 5a. (%)
Nakagawa [141]	104	>5 <5	SUV2máx.	70 44
Calvo [124]	64	66% >4	IR Dif. SUVmáx.	- -
Capirci [114]	87	>66% <66%	IR	81 61
HGUGM/ Tesis	37	>6 <6	IR	100 73

SUV2máx.: SUVmáx. reestadificación; Dif. SUVmáx.= Diferencia Absoluta SUVmáx.; IR: Índice de Respuesta PET-TAC (%); SLE=Supervivencia Libre de Enfermedad.

Podemos concluir que el PET-TAC es una prueba eficaz en el diagnóstico del cáncer de recto localmente avanzado. La diferencia absolutaSUVmáx.>6, SUV2máx.<2, volumen diagnóstico o IR>66% podrían ser parámetros de gran utilidad para definir un subgrupo de “respondedores categóricos” (Tabla 4.25). Además, la respuesta morfo-metabólica observada con esta técnica, expresada tanto de captación del SUVmáx. como en cambios volumétricos, permiten pronosticar un control tumoral superior con impacto en la supervivencia global y libre de progresión. El PET-TAC permite evaluar el residuo tumoral tras neoadyuvancia de forma integral morfo-metabólica, incluyendo cambios metabólicos (SUVmáx.) y morfológicos (volumetría tumoral) que añaden valor al estudio de la respuesta a neoadyuvancia.

5.3 VALOR DEL VEGFR

La incorporación de nuevas terapias dirigidas a blancos específicos como VEGFR y EGFR han revolucionado el panorama oncológico en

esta última década. La benevolencia en términos de toxicidad y los buenos resultados clínicos en términos de supervivencia media en pacientes metastásicos con tumores colorrectales [172] han avalado su integración en el abordaje terapéutico de estos pacientes. La relación última entre la expresión de los marcadores moleculares y la eficacia terapéutica es materia activa de estudio, así como su potencial papel como factores pronóstico en otros escenarios tumorales. Estas preguntas se han incorporado a la investigación en cáncer de recto localmente avanzado. De hecho, ya existen estudios fase II y III en reclutamiento para pacientes con CRLA [87, 166, 217] con resultados alentadores.

En el presente estudio se plantea específicamente la pregunta sobre el papel del análisis inmunohistoquímico de los factores de crecimiento epidérmico y vascular (VEGFR, EGFR) en el proceso diagnóstico, terapéutico y pronóstico del cáncer de recto tratado con quimioradioterapia preoperatoria y cirugía.

En los resultados observados en esta serie, se confirma que 2/3 de los pacientes sobreexpresaban VEGFR al diagnóstico, independientemente de la técnica utilizada ya sea por nivel de intensidad (análisis cualitativo), en porcentaje (análisis cuantitativo), o cuando se utilizó la escala que combina ambas detecciones (scoreVEGFR) [192]. Este resultado es ligeramente superior al de otras series, donde la sobreexpresión de VEGFR en CRLA se detectó en alrededor del 56% de los casos.

Los pacientes de nuestra serie con sobreexpresión de VEGFR al diagnóstico presentaban mayor supervivencia libre de progresión y global. Este resultado era más acentuado si la sobreexpresión se calificaba como de “gran intensidad” (100%), alcanzando una

expectativa de supervivencia estadísticamente superior que aquellos que no sobreexpresan dicho receptor (SLE=93% vs. 53,6%, SG=90% vs. 43%, respectivamente, $p<0,05$) (Figuras 4.31 y 4.40). Estos datos parecen contrastar con otras publicaciones donde la sobreexpresión de VEGFR confiere una mayor radiorresistencia, pero estos grupos no han mostrado resultados adversos en relación con la supervivencia [170-174]. En el análisis multivariante, la sobreexpresión de “gran intensidad” del VEGFR al diagnóstico se consolida como factor de pronóstico favorable con HR=36,49 (2,42-549,89, $p=0,01$) y HR=7,42 (1,59-34,64, $p=0,01$), en SLE y SG respectivamente. Por el contrario, un metaanálisis de 27 estudios de CCR concluyó que la sobreexpresión de VEGFR (medida en la mayoría de los casos por IHQ) estaría asociado con mayor riesgo de recurrencia (RR=2,84 (IC95%: 1,95-4,16)) y menor SG (RR=1,65 (IC95%: 1,27-2,14)). [172, 173]

Es interesante analizar en nuestra población el cambio observado en la sobreexpresión de VEGFR en el espécimen patológico respecto a la muestra diagnóstica [218]. La mayoría de los pacientes que sobreexpresaban VEGFR al diagnóstico, suprimían su sobreexpresión tras el tratamiento neoadyuvante, siendo este subgrupo de pacientes los que mayor descenso en la estadificación T/N y mayor respuesta TRG alcanzaban, con valores marginales de significación estadística (Tabla 4.21). Este dato podría tener un interés añadido en el análisis del comportamiento de los receptores tumorales tras someterse a tratamientos de radioterapia y quimioterapia. La modificación en su sobreexpresión pudiera tener valor en el futuro en pacientes con resistencia farmacológica o recaída de la enfermedad. Algunos grupos han medido los niveles séricos en VEGFR antes y después

del tratamiento neoadyuvante confirmando estos cambios que observamos en el espécimen patológico, con similar correlación pronóstica. [219]

Estos resultados deben ser tomados con cautela y deberían ser confirmados en estudios con mayor número de pacientes. De hecho, son escasos los estudios que hayan publicado resultados de expresión VEGFR y su valor en términos de supervivencia o como factor pronóstico en CRLA.

Tabla 5.4. estudios CRLA y valor pronostico VEGFR.

Autor (ref.)	Pac. # (% VEGFR (+))	VEGFR1	SLE 5a.	SG5a.
Giralt	81(57%)	(+)	58%	-
		(-)	79%	-
			p=0,005 HR=1,98 (0,81-4,8)	
HGUGM/ Tesis	37(66%)	(+)	93%	89.4%
		(-)	57.6%	43%
			p=0,001 HR= 36.5 (2.42- 549.89)	p=0,001 HR=7.42 (1.6-34.64)

En nuestra serie podemos concluir que los pacientes que sobreexpresan VEGFR con gran intensidad serían pacientes radiorrespondedores y con mejor pronóstico en valores de SLE y SG, por lo que podrían considerarse un subgrupo con pronóstico más favorable desde el diagnóstico. Este efecto podría ser de utilidad dentro del algoritmo terapéutico a la hora de tomar decisiones, aún hoy día cuestionables, como la omisión de un tiempo quirúrgico en

pacientes que alcancen respuesta patológica completa o la administración quimioterapia adyuvante tras cirugía radical.

5.4 VALOR DEL EGFR

La sobreexpresión de EGFR en diversos tumores se ha consolidado como factor pronóstico y guía para la indicación de tratamientos diana para estos receptores en diversos cánceres. En tumores de cabeza y cuello la sobreexpresión de EGFR se asoció con peor control local; en tumores colorrectales su sobreexpresión se relacionó como factor de pronóstico adverso para desarrollo de metástasis [182] [189-192], en esta entidad oncológica el tratamiento anti-EGFR mejora la supervivencia [193, 194].

En cáncer colorrectal metastásico se ha demostrado que la expresión de EGFR no es predictiva de respuesta a tratamiento anti-EGFR. Es la determinación de la mutación de k-ras (en una vía de señalización por debajo de la de EGFR) la que tiene valor predictivo de respuesta a estas terapias. Sin embargo, no se ha demostrado definitivamente su valor pronóstico. [220, 221]

En el caso particular de CRLA, se ha confirmado que la sobreexpresión de EGFR (alrededor del 56-65%) se relaciona con menor respuesta patológica (4% vs. 23%, $p < 0,005$) a quimioirradiación [155, 180, 197, 199]. En nuestra serie la mayoría de los pacientes no sobreexpresaron EGFR al diagnóstico (73%) y no encontramos diferencias significativas respecto a la supervivencia. Tan solo en términos de respuesta al tratamiento, la sobreexpresión de EGFR se relacionó con mayor descenso en la estadificación

ganglionar (Tabla 4.22), dato que hay que interpretar con las limitaciones debido a la muestra poblacional estudiada.

Los estudios publicados de CRLA tratados con quimioirradiación, analizando el efecto pronóstico de la sobreexpresión de EGFR en la supervivencia, identifican una asociación negativa entre la sobreexpresión de EGFR y la SLE (RR=2,8 (IC95%: 1,1-7,8), p=0,03). (Tabla 5.5)

En conclusión, de acuerdo al perfil molecular observado la sobreexpresión de ambos receptores en nuestro caso, principalmente VEGFR, estaría relacionada con buen pronóstico. Tal vez resultaría de utilidad el análisis de comportamiento del gen k-ras, puesto que se sabe que es más sensible para medir diferentes vías de la cascada donde está implicado el EGFR a nivel citoplasmático. Estudios de mayor muestra con carácter interinstitucional son necesarios para confirmar la tendencia y comportamiento de estos biomarcadores moleculares en CRLA.

En nuestra población, son pocos los pacientes con sobreexpresión de EGFR y pudiera explicar el predominio el efecto de sobreexpresión de VEGFR al diagnóstico. Además este grupo de pacientes (VEGFR1=100%) presentaron mayor probabilidad de alcanzar respuesta patológica en el espécimen quirúrgico; hallazgo que se correlaciona con la asociación con la respuesta observada en imagen metabólica. (Tabla 4.23 y 4.24)

Tabla 5.5. Sobreexpresión EGFR en pacientes con CRLA y correlación patológica.

Autor (ref.)	Pac. # (# EGFR (+))	Biomarcador	Tratamiento combinado	Objetivo primario	Correlaciones
Spindler [200]	48 (28)	IHQ (+: >5%)	65Gy +UFT/LV	TRG	Ninguna
Spindler [197]	77	PCR/DNA	65Gy +UFT/LV	TRG	- TYMS 2/2, EGFA61G SNP, EGFR Sp-1- 216. - SNP: ↑ regresión tumoral
Giralt [155]	87 (52)	IHQ (+: >5%, grado 3=>50%)	45-50,4Gy +UFT/LV	- Tasa pRC - SLE, CL, SG, SLM	- EGFR(+): ↓ pRC, SLE. - EGFR(grado 3, +++): ↓ SLE
Bertolini [161]	91 (63.3%)	IHQ (+: >1%)	50,4Gy+5FU	- TRG - <i>Downstaging</i> estadio	Ninguna
Kim [157]	183 (140)	IHQ (+: >1%) Score 0-7 (high: 4-7)	50,4Gy +5FU/LV	- TRG - <i>Downstaging</i> estadio	- ↓EGFR asociado - ↑ <i>downstaging</i> estadio
HGUGM/ Tesis	34 (27%)	IHQ (+:>5%)	50,4Gy +Tegafur	- TRG - Downstaging T/N	- <i>downstaging</i> N

EGFR= factor de crecimiento epidérmico; TYMS= timidilatosintetasa; SNP= polimorfismo aislado de nucleótidos; pRC= respuesta patológica completa.

5.5 RESULTADOS GENERALES DEL TRATAMIENTO: SUPERVIVENCIA (SG, SLE)

El tratamiento combinado en CRLA ha modificado de forma significativa el control locorregional de la enfermedad. Sin embargo, el impacto en la SLE y SG ha sido más difícil de demostrar, como podemos revisar en varios estudios y metaanálisis [203] (Tabla 5.1 y 5.6).

En publicaciones previas del mismo grupo [57, 101], los resultados coinciden con los publicados en la literatura con una mediana de seguimiento de 56,48 meses, podemos ofrecer resultados maduros

que se asemejan, siendo la SLRL, SLE y SG a 5 años de 84,5%, 84,6% y 80,2%, respectivamente.

El control local ha sido aceptable y en concordancia con los mejores resultados de la literatura.

En lo que se refiere a control locoregional no podemos inferir ninguna hipótesis estadística, puesto que la mayoría de los pacientes no presentaban recurrencia de este tipo y con el tamaño muestral no era pertinente realizar ningún estudio analizando la influencia de ningún factor por falta de potencia.

Los factores que influyeron en el pronóstico de SLE y SG en el presente estudio fueron concordantes con lo publicado. El grado de diferenciación histológica y la respuesta patológica (RC/RP) impactaron en la SLE y SG de forma significativa. También se confirmó este efecto con el uso de quimioterapia adyuvante en la sg, cuyo valor ha sido señalado con anterioridad por nuestro grupo [101]. La afectación ganglionar patológica influyó negativamente en la SLE. Se añaden de forma exclusiva otros factores moleculares y metabólicos. La sobreexpresión de VEGFR de “gran intensidad” se reveló como factor independiente de buen pronóstico y predictivo de mayor supervivencia. También existe una SLE y SG estadísticamente mayor para los pacientes con diferencia absoluta SUV_{máx.}>6, alcanzando valor significativo en el análisis uni-/multivariante.

Estos resultados orientan a un interés añadido de esta nueva información diagnóstica en el CRLA, como indicadores de respuesta al tratamiento adyuvante y en relación a la supervivencia de los pacientes.

Tratándose de una serie discreta de pacientes, la supervivencia no fue el objetivo primario, así que es recomendable confirmar estos resultados a nivel multiinstitucional, antes de recomendar de forma protocolizada su inclusión rutinaria en el manejo diagnóstico de los pacientes con CRLA.

Tabla.5.6. Estudios de supervivencia en CRLA.

Autor (ref.)	Pac. #	Dosis RT (Gy)	Tipo QT	RL (%)	SLE 5a. (%)	SG 5a. (%)
Estudios fase III						
Bosset [201]	506	45,0	5-FU	8,7	56,1	65,8
Sauer [222]	405	50,4	5-FU	6,0	68,0	76,0
Gerard [202]	395	45,0	5-FU	8,1	59,4	67,4
Bujko [223]	157	50,4	5-FU	14,2	55,6	66,2
Roh [203]	267	50,4	5-FU	-	64,7	74,5
Estudios fase II						
Grann	72	50,4	5-FU	2,0	77,0	95,0
[224]	62	50,4	Tegafur	5,0	74,1	76,5
Díaz-González [58]	94	45,0	UFT	8,0	72,0	75,0
Fernández-Martos	65	45,0	UFT	8,0	76,0	92,0
[225]	98	50,4	Xeloda	17,0	47,0	65,0
Wang [226]	77	54,0	Xeloda	2,6	64,0	81,0
Dunst [227]	85	45,0	Xeloda+Oxali	6,0	55,0	75,0
Chau [74]	114	50,4	Oxali+Tegafur			
Sebag-Montefiore			Oxali+Tegafur			
[228]						
Calvo [88]						
HGUGM/ Tesis *	37	50,4	Oxali-Tegafur	15,5	84,5	80,2

RT=Radioterapia; QT=Quimioterapia; RL= Recurrencia Local; SLE= Supervivencia Libre de Enfermedad; SG=Supervivencia Global.

5.6 ACTUALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

En las últimas décadas, a pesar de los importantes avances que se han logrado integrando los distintos componentes de radioterapia, quimioterapia y cirugía para el manejo terapéutico multidisciplinar del

cáncer de recto localmente avanzado, los resultados en términos de incidencia de metástasis a distancia (20-30%) y de supervivencia no han mejorado significativamente.

La incorporación de nuevas pruebas diagnósticas de forma estandarizada en los distintos tumores es una necesidad que debe justificarse a través de generar suficiente evidencia científica y costo-efectiva de tal manera que puedan ser asumidas en la práctica clínica habitual. Debe analizarse el beneficio que aportaría cada una de las pruebas en el conocimiento del tumor y/o su aportación al manejo terapéutico para tener un objetivo claro a la hora de prescribirlas.

La integración del PET-TAC como herramienta diagnóstica se ha demostrado útil en la detección de recidivas locorregionales en CRLA [17, 19]. Pero además, puede aportar precisión a la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante, como ha sido el objetivo de este estudio. Otro campo de investigación incluiría la integración de la planificación del tratamiento radioterápico a la hora de definir con mayor precisión el volumen tumoral (GTV) y la enfermedad locorregional (definir la afectación ganglionar), como han sugerido y desarrollado varios autores [214-216], permitiría una limitación en la prescripción volumétrica y por *ende* una disminución de los tejidos sanos a irradiar.

El perfil molecular está permitiendo en CCR o cáncer de pulmón seleccionar subgrupos de pacientes sensibles a terapias dirigidas contra moléculas concretas, de tal manera que en los pacientes no susceptibles desde el diagnóstico se podrían omitir los efectos secundarios y el costo elevado, a sabiendas de que no se pierde efectividad antitumoral en estos subgrupo de pacientes.

Aunque los resultados publicados de la sobreexpresión del perfil molecular (VEGFR, EGFR, p53, etc.) en CRLA en cuanto al valor pronóstico o predictivo son contradictorios, lo importante es dotar a estos grupos de mayor tiempo de seguimiento. Además, es de esperar que en el futuro inmediato estos resultados lleguen avalados por la incorporación en ensayos clínicos de fármacos diana, al igual que ha ocurrido para la integración de perfiles moleculares en el algoritmo terapéutico de otros tumores (CCR, cáncer de pulmón, cáncer de mama) [229].

Una de las estrategias que más se ha desarrollado en esta última década es intentar optimizar el esquema de quimioterapia neoadyuvante o concomitante a irradiación, con la finalidad de mejorar la supervivencia, asumiendo que la afectación metastásica es el punto negro a mejorar en el CRLA. Con la incorporación de fármacos como la capecitabina y el oxaliplatino, los resultados han observado un incremento en la tasa de respuestas completas alrededor del 20% [208], aunque estos resultados no se han traducido en un beneficio en la SLE ni SG. Una hipótesis que justifica estos resultados, es descrita en un estudio de Willet et al. que analizó la población tumoral resistente tras tratamiento neoadyuvante a través de la estimulación de macrófagos y citokinas angiogénicas que resultarían en un crecimiento tumoral con manifestaciones sistémicas, no a nivel local, con una estimación de un 50% de tasas de respuestas completas para observar impacto en la SG.[166]

Otro campo de interés es la integración de los nuevos agentes contra dianas biológicas dentro de los programas de tratamiento combinado para CRLA, centrándose las investigaciones fundamentalmente en dos fármacos: el cetuximab (anticuerpo

monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR) y el bevacizumab (anticuerpo monoclonal que inhibe el factor de crecimiento del endotelio vascular, VEGF). La sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un factor predictivo independiente de pronóstico adverso y escasa respuesta tumoral en pacientes tratados con quimioirradiación preoperatoria [166-168]. El estado del receptor EGF sabemos que es independiente de la respuesta al fármaco anti-EGFR.[230] Un estudio reciente fase II [231] con 165 pacientes compara el tratamiento del CRLA con Capecitabina y Oxaliplatino con o sin Cetuximab de forma aleatoria, analizando el estatus del *k-ras* en la serie (*k-ras* mutado 40%). Se observó incremento en la supervivencia global (75% vs. 93%, $p=0,03$) e impacto del tratamiento con Cetuximab de forma independiente ($HR=0,27$, $p=0,03$), pero no se alcanzó el objetivo primario de mejorar la tasa de pRC (9% vs. 11%, $p=NS$). Este dato se confirma en un estudio fase II de un grupo coreano [230] con 82 pacientes tratados con capecitabina+Irinotecan \pm Cetuximab, analizó la sobreexpresión de EGFR y la mutación de *k-ras*, sus resultados no observan diferencias en la supervivencia en el grupo de *k-ras* mutado (25%) tras añadir Cetuximab ni en términos de respuesta patológica. Willett y cols. han publicado su experiencia incluyendo Bevacizumab a su programa de quimioirradiación preoperatoria con 5-FU, obteniendo unos resultados de su estudio fase II con resultados que consolidan la eficacia del Bevacizumab en combinación con quimioterapia sin incremento de la toxicidad, sin incremento en las tasas de respuestas completas. A pesar de los resultados de la publicación inicial de este estudio en su fase I donde se observaba una respuesta tumoral y cambios en la red vascular tumoral a los 12 días de recibir el primer ciclo de Bevacizumab [171, 232]. La

sobreexpresión tisular del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) o bien, de ciertas proteínas inhibidoras de la apoptosis, como la Survivina, han sido relacionadas con pronóstico adverso en pacientes sometidos a quimioirradiación preoperatoria [172]. Recientes publicaciones sugieren que unos niveles intratumorales altos de Timidilato Sintetasa, enzima clave para la síntesis del DNA, se correlacionan con un aumento del riesgo de recidiva y un deterioro de la supervivencia, respecto a los pacientes que no presentan dicha sobreexpresión [154].

Ghadimi y cols. [152] han introducido el perfil de expresión génica como método para predecir respuesta tumoral en 30 pacientes incluidos en el estudio alemán CAO/ARO/AIO-94, estratificando los tumores respondedores de los no respondedores mediante un set de 54 genes, con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 86%. Estos resultados sugieren la posibilidad de predecir mediante el perfil de expresión génica las probabilidades de respuesta a la neoadyuvancia, lo que sería de gran utilidad a la hora de decidir el tratamiento más apropiado en cada caso. Sin embargo, estudios de actualización con polivalencia genómica y proteómica no han identificado correlaciones asumibles en la práctica clínica [233].

Un abordaje muy interesante con toda la información disponible es el uso racional de las herramientas y terapias disponibles con base en su eficacia. Probablemente modificaríamos el futuro de sobrevida de nuestros pacientes si fuéramos capaces de seleccionar de antemano los subgrupos de evolución favorable. No podemos olvidar que en este tipo de patologías como CRLA la conservación de órgano (esfínter anal) es un objetivo secundario que redundará de forma

directa en la calidad de vida del paciente de forma importante. En este sentido, contar con un perfil de pacientes respondedores con IHQ y técnica de imagen PET-TAC ayudaría a seleccionar y ofrecer tratamientos conservadores de órgano a pacientes que alcanzaran respuesta patológica completa (pRC) con el tratamiento neoadyuvante. Estas herramientas incrementarían la seguridad de la toma de decisiones. Ya existen estudios abiertos de la RTOG, utilizando como técnica quirúrgica la resección endoanal en pacientes seleccionados. Añadir a estos estudios herramientas no invasivas sería de utilidad para contar con mayor evidencia del subgrupo de pacientes nmayor beneficio.

La única forma de afrontar este desafío será a través de una mejora en la precisión de las técnicas de imagen preoperatorias, un mayor conocimiento de la biología molecular de cada tumor, un perfeccionamiento en la combinación de las terapias adyuvantes, una cirugía más meticulosa y un examen patológico más riguroso, lo que probablemente nos conducirá a una mejora de los resultados mediante un abordaje terapéutico totalmente individualizado para cada paciente con CRLA.

CONCLUSIONES

“El principio es el fin... y el principio”

Anónimo.

6. CONCLUSIONES

1. La respuesta patológica inducida por el tratamiento preoperatorio, el descenso de estadificación y la ausencia de afectación metastásica ganglionar en el espécimen quirúrgico se han confirmado como factores pronósticos de SLE y SG en pacientes con CRLA.
2. Los valores numéricos asociados al diagnóstico del PET-TAC (SUV) en estadificación y re-estadificación, indican que aquellas magnitudes que evalúan respuesta al tratamiento neoadyuvante son eficientes en discriminar la intensidad de la respuesta en sus categorías de clasificación patológica (yp).
3. El dinamismo en el cambio de los valores numéricos del PET-TAC pre y post neoadyuvancia no definen grupos evolutivos diferenciados (SG y SLE) que alcancen significación estadística. Sin embargo los que alcanzan respuesta objetiva con $\text{difSUV}_{\text{máx.}} > 6$ presentan mejores curvas de SLE y SG, con todos los pacientes vivos en el momento del análisis.
4. El perfil de expresión molecular estudiado prospectivamente indica que la sobreexpresión intensa de VEGFR en la biopsia diagnóstica (VEGFR1 “gran intensidad”) es un factor pronóstico favorable relacionado con respuesta patológica, supervivencia global y libre de enfermedad.
5. La supresión en la sobreexpresión de VEGFR postneoadyuvancia registrada en el espécimen quirúrgico post-resección identifica el grupo de pacientes con mayor respuesta patológica.

6. La determinación de EGFR mediante inmunohistoquímica no ha tenido relevancia pronóstica, ni predictiva. Los pacientes que no sobreexpresan EGFR identifican una subpoblación con mayor probabilidad de alcanzar infraestadificación y respuesta al tratamiento neoadyuvante, principalmente en el los especímenes patológicos. (EGFR2 (-)).
7. Es factible evaluar prospectivamente los parámetros morfológicos de PET-TAC y expresión molecular mediante inmunohistoquímica (VEGFR y EGFR) en un contexto de actividad hospitalaria con innovación asistencial financiada, para explorar las correlaciones entre estadificación y re-estadificación molecular en cáncer de recto candidato a neoadyuvancia.
8. Los cambios en el PET-TAC (SUV) y en la expresión de VEGFR se correlacionan con la intensidad de respuesta histológica postneoadyuvancia en CRLA.
9. La evaluación sistematizada mediante tecnología de diagnóstico molecular, basada en imagen metabólica y expresión inmunohistoquímica, permite aproximarse a la identificación de categorías heterogéneas de cáncer de recto extremas: súper-resistente o súper-respondedor.

ANEXOS

*“El hombre nunca sabe de lo que es capaz
hasta que lo intenta”*

Charles Dickens.

7. ANEXOS

ANEXO 1. Descripción de las variables del estudio. 93 variables

Variable	Tipo	Categorías
Paciente	Nominal	
Nº Historia	Nominal	
Edad	Cuantitativa discreta (años)	
Sexo	Nominal	0-Hombre 1-Mujer
Fecha diagnostico	Temporal	dd.mm.aaaa
Distancia margen anal	Cuantitativa discreta (centímetros)	
Segmento rectal	Nominal	1-inferior 2-Medio 3-superior
Circunferencialidad	Cuantitativa continua (%)	
Tipo histológico	Nominal	1-Adenocarcinoma 2-otros
Grado histológico	Ordinal	1-G1 2-G2 3-G3
VEGFR1 cuantitativo	Cuantitativa discreta (%)	0-100% 1-<100%
VEGFR1 cualitativo	Nominal	0-0 1-+ 2-++ 3-+++
Score VEGFR	Nominal	0-0-3 1-4-7
EGFR1	Nominal	0-0 1->5-100%
PET-TAC 1	Nominal	0-No 1-Si
Volumen PET-TAC1	Cuantitativa discreta (cc.)	
Longitud PET-TAC1	Cuantitativa discreta (mm.)	
SUVmáx. PET-TAC1	Cuantitativa discreta	
Estadio T preoperatorio	Ordinal	2-T2 3-T3 4-T4 9-Tx
Estadio N preoperatorio	Ordinal	0-NO

		1-N+ 9-Nx
Diagnostico N preoperatorio	Nominal	1-EER 2-TAC 3-RMN 4-PET-TAC 9-desconocido
Estadio I-IV preoperatorio	Ordinal	2- Estadio II 3- Estadio III 4- Estadio IV 2- Estadio x
Toxicidad FOLFOX-4	Nominal	0-No 1-Si
Dosis Radioterapia	Cuantitativa discreta (Gy)	
Tegafur completo	Nominal	0-No 1-Si
Toxicidad QT+RT G°3-4	Nominal	0-No 1-Si
Tipo de toxicidad QT+RT	Nominal	
Respuesta a neoadyuvancia	Nominal	1-RC 2-RP 3- ESTABLE/PROGRESI ON 9-Desconocido
PET-TAC 2	Nominal	0-No 1-Si
Volumen PET-TAC2	Cuantitativa discreta (cc.)	
Longitud PET-TAC2	Cuantitativa discreta (mm.)	
SUVmáx. PET-TAC2	Cuantitativa discreta	
SUV2máx.	Nominal	0-<2 1->2
IR (índice de respuesta-%)	Nominal	0-<66% 1->66%
Diferencia absoluta SUVmáx.	Nominal	0-<4/<6 1->4/>6
TLG	Nominal	0-<2 1->2
Fecha de cirugía	Temporal	dd.mm.aaaa
Respuesta a neoadyuvancia por PET-TAC	Nominal	0-RC/RP 1- ESTABLE/PROGRESI ON 9-Desconocido
Técnica quirúrgica	Nominal	1-AAP 2-RA/RAB 3-RAuB 9-no Cx/biopsia
Resección Completa	Nominal	0-No

		1-Si 9-Desconocido
Preserva Esfínter	Nominal	0-No 1-Si
Complicaciones Postoperatorias	Nominal	0-No 1-Si 9- Desconocido
Tipo de Complicación	Nominal	0-No 1-Ileo 2-Infección/Sepsis 3-Fístula 4-Dehiscencia/Hernia 5-hemorragia 6-Otras 9- Desconocida
RIO	Nominal	0-No 1-Si 9-Desconocido
Cono RIO	Cuantitativa Discreta (cm.)	
Bisel RIO	Cuantitativa Discreta (grados)	
Energía Electrones RIO	Cuantitativa Discreta (MeV)	
Dosis RIO	Cuantitativa Discreta (Gy)	
Estadio T postoperatorio	Ordinal	0-T0 1-T1 2-T2 3-T3 4-T4 9-Tx
Estadio N postoperatorio	Ordinal	0-N0 1-N+ 9-Nx
Estadio I-IV postoperatorio	Ordinal	0-Estadio 0 1-Estadio I 2- Estadio II 3- Estadio III 4- Estadio IV 2- Estadio x
Downstaging T	Nominal	0-No 1-Si
Downstaging N	Nominal	0-No 1-Si
Residuo Tumoral	Nominal	0-mic 1-mac 2-pRC
TRG	Ordinal	0-TRG 3-4 1-TRG 0-2
pT0	Nominal	0-No 1-Si

Ganglios extirpados	Cuantitativa Discreta	
Ganglios positivos	Cuantitativa Discreta	
Invasión Perineural	Nominal	0-No 1-Si 9-Desconocido
Invasión Perivascular	Nominal	0-No 1-Si 9-Desconocido
Márgenes Quirúrgicos Libres	Nominal	0-No 1-Si 9-Desconocido
Distancia al margen anal	Cuantitativa Discreta (mm.)	
Diámetro máximo	Cuantitativa Discreta (mm.)	
Tamaño residuo tumoral	Cuantitativa Discreta (mm.)	
Downsizing	Nominal	0-No 1-Si
QT adyuvante	Nominal	0-No 1-Si
VEGFR2 cuantitativo	Cuantitativa discreta (%)	
VEGFR2 cualitativo	Nominal	0-0 1-+ 2-++ 3-+++
Respuesta VEGFR	Nominal	0-si 1-no 9-desconocido
EGFR2	Nominal	0-0 1->5-100%
Respuesta EGFR	Nominal	0-si 1-no 9-desconocido
Tipo QT adyuvante	Nominal	0-No 1-Mayo 2-FOLFOX 3-XELODA 4-OTROS 9-desconocido
Nº ciclos QT adyuvante	Cuantitativa Discreta	
Toxicidad QT adyuvante	Nominal	0-No 1-Si
Última revisión conocida	Temporal	dd.mm.aaaa
Status	Nominal	1-VSE 2-VCE 3-MSE 4-MCE 9-Desconocido
Exitus	Nominal	0-No 1-Si

Fecha de Exitus	Temporal	dd.mm.aaaa
Recidiva	Nominal	0-No 1-Si
Tipo de recidiva	Nominal	0-no 1-Local 2-a distancia 3- Mixta 4-regional 9-Desconocido
Recidiva local	Nominal	0-No 1-Si
Fecha de recidiva local	Temporal	dd.mm.aaaa
Metástasis	Nominal	0-No 1-Si
Fecha metástasis	Temporal	dd.mm.aaaa
Localización metástasis	Nominal	0-no 1-Pulmon 2-Higado 3-ganglios 4-peritoneo 5-multiples 9-desconocido
Tratamiento de rescate	Nominal	0-No 1-Si
Fecha seguimiento SG	Temporal	dd.mm.aaaa
Fecha seguimiento SLR	Temporal	dd.mm.aaaa
Fecha seguimiento SLRL	Temporal	dd.mm.aaaa
Fecha seguimiento SLM	Temporal	dd.mm.aaaa
Seguimiento SG	Cuantitativa Continúa (meses)	
Seguimiento SLE	Temporal	dd.mm.aaaa
Seguimiento SRLR	Temporal	dd.mm.aaaa

BIBLIOGRAFÍA

“Mil enfermos requieren mil curas”

Ovidio.

8 BIBLIOGRAFIA

1. *NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer.* JAMA, 1990. **264**(11): p. 1444-50.
2. Altekruse SF, K.C., Krapcho M, et al (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute.* 2010.
3. Bell, S., et al., *Understanding the anatomy of lymphatic drainage and the use of blue-dye mapping to determine the extent of lymphadenectomy in rectal cancer surgery: unresolved issues.* Colorectal Disease, 2009. **11**(5): p. 443-449.
4. Jessup JM, G.L., Greene FL, et al. , *AJCC Cancer Staging Manual, Colon and rectum.* 6 ed, ed. P.A. Greene FL, Fleming ID, et al.2002, New York, NY: Springer.
5. Moran, B., et al., *Clarifying the TNM staging of rectal cancer in the context of modern imaging and neo-adjuvant treatment: 'y'u' and 'p' need 'mr' and 'ct'.* Colorectal Disease, 2008. **10**(3): p. 242-243.
6. Lindmark, G.E., et al., *Rectal cancer: evaluation of staging with endosonography.* Radiology, 1997. **204**(2): p. 533-538.
7. Gualdi GF, C.E., Guadalaxara A, d'Orta C, Poletini E, Pappalardo G., *Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings.* Dis Colon Rectum, 2000. **43**(3): p. 338-45.
8. Kwok, H., I.P. Bissett, and G.L. Hill, *Preoperative staging of rectal cancer.* International Journal of Colorectal Disease, 2000. **15**(1): p. 9-20.
9. Sailer M, L.R., Bussen D, Fuchs KH, Thiede A., *Influence of tumor position on accuracy of endorectal ultrasound staging.* Dis Colon Rectum, 1997. **40**(10): p. 1180-6.
10. Roubein LD, L.P., Gloor G, Sinicrope FA., *Interobserver variability in endoscopic ultrasonography: a prospective evaluation.* Gastrointest Endosc., 1996. **44**(5): p. 573-77.
11. Burtin, P., et al., *Interobserver Agreement in the Staging of Rectal Cancer Using Endoscopic Ultrasonography.* Endoscopy, 1997. **29**(07): p. 620,625.
12. Spinelli P, S.M., Meroni E, Di Felice G, Andreola S, Gallino G, Belli F, Leo E., *Results of EUS in detecting perirectal lymph node metastases of rectal cancer: the pathologist makes the difference.* Gastrointest Endosc., 1999. **49**(6): p. 754-8.
13. Samee A, S.C., *Current trends in staging rectal cancer.* World J Gastroenterol., 2011. **17**(7): p. 828-34.

14. Grassetto G, M.M., Minicozzi A, Al-Nahhas A, Rubello D., *F-18 FDG PET/CT in rectal carcinoma: where are we now?* Clin Nucl Med., 2011. **36**(10): p. 884-8.
15. Calvo, F.A., et al., *18F-FDG positron emission tomography staging and restaging in rectal cancer treated with preoperative chemoradiation.* International journal of radiation oncology, biology, physics, 2004. **58**(2): p. 528-535.
16. Capirci, C., et al., *Restaging after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal adenocarcinoma: role of F18-FDG PET.* Biomedecine & Pharmacotherapy, 2004. **58**(8): p. 451-457.
17. Brush J, B.K., Chappell J., Crawford F., et al., *The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation.* The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation., 2011. **15**(35): p. 1-192.
18. Perez, R.O., Habr-Gama, A., Gama-Rodrigues, J., Proscurshim, I., Julião, G. P. S., Lynn, P., Ono, C. R., Campos, F. G., Silva e Sousa, A. H., Imperiale, A. R., Nahas, S. C. and Buchpiguel, C. A. , *Accuracy of positron emission tomography/computed tomography and clinical assessment in the detection of complete rectal tumor regression after neoadjuvant chemoradiation.* Cancer, 2011: p. doi: 10.1002/cncr.26644.
19. De los Reyes C.A., A.R., Buitrago G., Estevez J.A., *PET-CT en pacientes con cáncer de esófago, colon y recto.* Rev Colomb Cancerol., 2011. **15**(supl.1): p. 12-22.
20. Pilipshen SJ, H.M., Quan SH, Sternberg SS, Enker WE., *Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer.* Cancer, 1984. **53**(6): p. 1354-62.
21. Rich T, G.L., Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G., *Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery.* Cancer, 1983. **52**(7): p. 1317-29.
22. McArdle CS, H.D., *Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival.* BMJ, 1991. **302**(6791): p. 1501-5.
23. Williams NS., e.a., *The rationale for preservation of the anal sphincter in patients with low rectal cancer.* Br J Surg., 1984. **1984**(71): p. 8.
24. Lazorthes F, V.J., Roques J, Chiotasso P, Chevreau P., *Distal intramural spread of carcinoma of the rectum correlated with lymph nodal involvement.* Surg Gynecol Obstet., 1990. **170**(1): p. 45-8.
25. Kwok SP, L.W., Leung KL, Liew CT, Li AK., *Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal carcinoma.* Br J Surg., 1996. **83**(7): p. 969-72.

26. Quirke, P., et al., *Local Recurrence Of Rectal Adenocarcinoma Due To Inadequate Surgical Resection*. The Lancet, 1986. **328**(8514): p. 996-999.
27. Arbmán G, N.E., Hallböök O, Sjö Dahl R., *Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer*. Br J Surg., 1996. **83**(3): p. 375-9.
28. Bolognese, A., et al., *Total mesorectal excision for surgical treatment of rectal cancer*. Journal of Surgical Oncology, 2000. **74**(1): p. 21-23.
29. Enker WE, T.H., Cranor ML, Polyak T., *Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum*. J Am Coll Surg., 1995. **181**(4): p. 335-46.
30. Wibe A, S.A., Andersen E, Tretli S, Myrvold HE, Søreide O; Norwegian Rectal Cancer Group., *Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection*. Dis Colon Rectum, 2004. **47**(1): p. 48-58.
31. Nagtegaal, I.D., et al., *Low Rectal Cancer: A Call for a Change of Approach in Abdominoperineal Resection*. Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(36): p. 9257-9264.
32. Minsky BD, R.T., Recht A, Harvey W, Mies C., *Selection criteria for local excision with or without adjuvant radiation therapy for rectal cancer*. Cancer, 1989. **63**(7): p. 1421-9.
33. Nascimbeni R, B.L., Nivatvongs S, Larson DR., *Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum*. Dis Colon Rectum, 2002. **45**(2): p. 200-6.
34. Gall, F., et al., *Update of the German experience with local excision in rectal cancer*. Surg Oncol Clin North Am, 1992. **1**: p. 99.
35. Mellgren A, S.P., Rothenberger DA, Madoff RD, García-Aguilar J., *Is local excision adequate therapy for early rectal cancer?* Dis Colon Rectum, 2000. **43**(8): p. 1071-4.
36. Russell, A.H., et al., *Anal sphincter conservation for patients with adenocarcinoma of the distal rectum: long-term results of radiation therapy oncology group protocol 89-02*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2000. **46**(2): p. 313-322.
37. Steele GD Jr, H.J., Bleday R, Russell A, Benson A 3rd, Hussain M, Burgess A, Tepper JE, Mayer RJ., *Sphincter-sparing treatment for distal rectal adenocarcinoma*. Ann Surg Oncol, 1999. **6**(5): p. 433-41.
38. Group, G.T.S., *Prolongation of the Disease-Free Interval in Surgically Treated Rectal Carcinoma*. New England Journal of Medicine, 1985. **312**(23): p. 1465-1472.
39. Douglas H.O., e.a., *Survival after Postoperative Combination Treatment of Rectal Cancer*. New England Journal of Medicine, 1986. **315**(20): p. 1294-1295.

40. Krook, J.E., et al., *Effective Surgical Adjuvant Therapy for High-Risk Rectal Carcinoma*. New England Journal of Medicine, 1991. **324**(11): p. 709-715.
41. Wolmark, N., et al., *Randomized Trial of Postoperative Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for Carcinoma of the Rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02*. Journal of the National Cancer Institute, 2000. **92**(5): p. 388-396.
42. O'Connell, M.J., et al., *Improving Adjuvant Therapy for Rectal Cancer by Combining Protracted-Infusion Fluorouracil with Radiation Therapy after Curative Surgery*. New England Journal of Medicine, 1994. **331**(8): p. 502-507.
43. Cedermark B, J.H., Rutqvist LE, Wilking N., *The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial*. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Cancer, 1995. **75**(9): p. 2269-75.
44. Martling, A., et al., *The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma*. Cancer, 2001. **92**(4): p. 896-902.
45. Trial, S.R.C., *Improved Survival with Preoperative Radiotherapy in Resectable Rectal Cancer*. New England Journal of Medicine, 1997. **336**(14): p. 980-987.
46. Heald RJ, H.E., Ryall RD, *The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence?* Br J Surg., 1982. **69**(10): p. 613-6.
47. Kapiteijn, E., et al., *Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(9): p. 638-646.
48. Francois, Y., et al., *Influence of the Interval Between Preoperative Radiation Therapy and Surgery on Downstaging and on the Rate of Sphincter-Sparing Surgery for Rectal Cancer: The Lyon R90-01 Randomized Trial*. Journal of Clinical Oncology, 1999. **17**(8): p. 2396.
49. Allal, A.S., et al., *Preoperative hyperfractionated radiotherapy for locally advanced rectal cancers: a phase II trial*. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 2002. **54**(4): p. 1076-1081.
50. Movsas, B., et al., *Phase I dose escalating trial of hyperfractionated pre-operative chemoradiation for locally advanced rectal cancer*. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 1998. **42**(1): p. 43-50.
51. Mohiuddin, M., et al., *Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Combined-Modality Chemoradiation for Distal Rectal Cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(4): p. 650-655.
52. Wiltshire, K.L., et al., *Preoperative radiation with concurrent chemotherapy for resectable rectal cancer: Effect of dose escalation on pathologic complete response, local recurrence-free survival,*

- disease-free survival, and overall survival. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 2006. **64**(3): p. 709-716.
53. Camma, C., et al., *Preoperative Radiotherapy for Resectable Rectal Cancer*. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 2000. **284**(8): p. 1008-1015.
54. *Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials*. *The Lancet*, 2001. **358**(9290): p. 1291-1304.
55. Hyams DM, M.E., Petrelli N, Rockette H, Jones J, Wieand HS, Deutsch M, Wickerham L, Fisher B, Wolmark N., *A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03*. *Dis Colon Rectum*, 1997. **40**(2): p. 131-9.
56. Sauer, R., et al., *Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2004. **351**(17): p. 1731-1740.
57. Calvo, F.A., et al., *Pathologic downstaging of T3-4Nx rectal cancer after chemoradiation: 5-fluorouracil vs. Tegafur*. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 2001. **51**(5): p. 1264-1270.
58. Díaz-González, J.A., et al., *Preoperative chemoradiation with oral tegafur within a multidisciplinary therapeutic approach in patients with T3-4 rectal cancer*. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 2005. **61**(5): p. 1378-1384.
59. Di Costanzo, F., A. Sdrobolini, and S. Gasperoni, *Capecitabine, a new oral fluoropyrimidine for the treatment of colorectal cancer*. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2000. **35**(2): p. 101-108.
60. Schüller, J., et al., *Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients*. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2000. **45**(4): p. 291-297.
61. Dunst, J.r., et al., *Phase I Trial Evaluating the Concurrent Combination of Radiotherapy and Capecitabine in Rectal Cancer*. *Journal of Clinical Oncology*, 2002. **20**(19): p. 3983-3991.
62. Kim, J.C., et al., *Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer*. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 2005. **63**(2): p. 346-353.
63. Dupuis O, V.B., Lledo G, Hennequin C, Noirclerc M, Bennamoun M, Jacob JH., *Preoperative treatment combining capecitabine with radiation therapy in rectal cancer: a GERCOR Phase II Study*. *oncology*, 2007. **73**(3-4): p. 169-76.
64. Glynne-Jones, R., J. Dunst, and D. Sebag-Montefiore, *The integration of oral capecitabine into chemoradiation regimens for locally advanced rectal cancer: how successful have we been?* *Annals of Oncology*, 2006. **17**(3): p. 361-371.
65. Velenik V, A.F., Oblak I, Strojjan P, Zakotnik B., *Capecitabine as a radiosensitizing agent in neoadjuvant treatment of locally advanced*

- resectable rectal cancer: prospective phase II trial.* Croat Med J., 2006. **47**(5): p. 693-700.
66. Krishnan, S., et al., *Phase II study of capecitabine (Xeloda®) and concomitant boost radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer.* International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics, 2006. **66**(3): p. 762-771.
 67. Cassidy, J., et al., *First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin.* Annals of Oncology, 2002. **13**(4): p. 566-575.
 68. Aschele, C., et al., *A phase I-II study of weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil continuous infusion and preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer.* Annals of Oncology, 2005. **16**(7): p. 1140-1146.
 69. Aschele, C. and S. Lonardi, *Addition of Weekly Oxaliplatin to Standard Preoperative Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer.* Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(5): p. 602-603.
 70. Machiels, J.P., et al., *Phase II study of preoperative oxaliplatin, capecitabine and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer: the RadiOxCape study.* Annals of Oncology, 2005. **16**(12): p. 1898-1905.
 71. Rödel, C., et al., *Phase I/II Trial of Capecitabine, Oxaliplatin, and Radiation for Rectal Cancer.* Journal of Clinical Oncology, 2003. **21**(16): p. 3098-3104.
 72. Rödel, C., et al., *Multicenter Phase II Trial of Chemoradiation With Oxaliplatin for Rectal Cancer.* Journal of Clinical Oncology, 2006. **25**(1): p. 110-117.
 73. Rödel, C., et al., *Multicenter Phase II Trial of Chemoradiation With Oxaliplatin for Rectal Cancer.* Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(1): p. 110-117.
 74. Chau, I., et al., *Neoadjuvant Capecitabine and Oxaliplatin Followed by Synchronous Chemoradiation and Total Mesorectal Excision in Magnetic Resonance Imaging-Defined Poor-Risk Rectal Cancer.* Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(4): p. 668-674.
 75. Fakih, M.G., et al., *A Phase I study of weekly intravenous oxaliplatin in combination with oral daily capecitabine and radiation therapy in the neoadjuvant treatment of rectal adenocarcinoma.* International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics, 2006. **65**(5): p. 1462-1470.
 76. Fakih, M.G., et al., *Phase II Study of Weekly Intravenous Oxaliplatin Combined With Oral Daily Capecitabine and Radiotherapy With Biologic Correlates in Neoadjuvant Treatment of Rectal Adenocarcinoma.* International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics, 2008. **72**(3): p. 650-657.
 77. Glynne-Jones, R., et al., *A phase I dose escalation study of continuous oral capecitabine in combination with oxaliplatin and*

- pelvic radiation (XELOX-RT) in patients with locally advanced rectal cancer.* Annals of Oncology, 2006. **17**(1): p. 50-56.
78. Iles, S.M., et al., *Irinotecan+5-fluorouracil with concomitant pre-operative radiotherapy in locally advanced non-resectable rectal cancer: a phase I/II study.* Br J Cancer, 2008. **98**(7): p. 1210-1216.
 79. André, T., et al., *Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer.* New England Journal of Medicine, 2004. **350**(23): p. 2343-2351.
 80. Kuebler, J.P., et al., *Oxaliplatin Combined With Weekly Bolus Fluorouracil and Leucovorin As Surgical Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer: Results From NSABP C-07.* Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(16): p. 2198-2204.
 81. Land, S.R., et al., *Neurotoxicity From Oxaliplatin Combined With Weekly Bolus Fluorouracil and Leucovorin As Surgical Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer: NSABP C-07.* Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(16): p. 2205-2211.
 82. de Gramont A., C.B., M. Navarro, J. Tabernero, T. Hickish, C. Topham, A. Bonetti, P. Clingan, C. Lorenzato, and T. Andre, *Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years.* Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**: p. 165S.
 83. Willett, C.G., et al., *Complete pathological response to bevacizumab and chemoradiation in advanced rectal cancer.* Nat Clin Prac Oncol, 2007. **4**(5): p. 316-321.
 84. Czito, B.G., et al., *Bevacizumab, Oxaliplatin, and Capecitabine With Radiation Therapy in Rectal Cancer: Phase I Trial Results.* International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 2007. **68**(2): p. 472-478.
 85. Hofheinz, R.-D., et al., *Phase I trial of cetuximab in combination with capecitabine, weekly irinotecan, and radiotherapy as neoadjuvant therapy for rectal cancer.* International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 2006. **66**(5): p. 1384-1390.
 86. Machiels, J.-P., et al., *Phase I/II study of preoperative cetuximab, capecitabine, and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer.* Annals of Oncology, 2007. **18**(4): p. 738-744.
 87. Rödel, C., et al., *Phase I-II Trial of Cetuximab, Capecitabine, Oxaliplatin, and Radiotherapy as Preoperative Treatment in Rectal Cancer.* International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 2008. **70**(4): p. 1081-1086.
 88. Calvo, F.A., et al., *Improved incidence of pT0 downstaged surgical specimens in locally advanced rectal cancer (LARC) treated with induction oxaliplatin plus 5-fluorouracil and preoperative chemoradiation.* Annals of Oncology, 2006. **17**(7): p. 1103-1110.
 89. Rutten, H., et al., *Capecitabine, oxaliplatin, radiotherapy, and excision (CORE) in patients with MRI-defined locally advanced rectal adenocarcinoma: Results of an international multicenter phase II study.* ASCO Meeting Abstracts, 2006. **24**(18_suppl): p. 3528.

90. Aschele, C., et al., *Primary Tumor Response to Preoperative Chemoradiation With or Without Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: Pathologic Results of the STAR-01 Randomized Phase III Trial*. Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(20): p. 2773-2780.
91. Hoffman JP, R.L., Carp NZ, Litwin S., *Isolated locally recurrent rectal cancer: a review of incidence, presentation, and management*. Semin Oncol., 1993. **20**(5): p. 506-19.
92. Azinovic I, C.F., Santos M, Aristu J, Martínez-Monge R, Ortiz de Urbina D., *Intense local therapy in primary rectal cancer: multi-institutional results with preoperative chemo-radiation therapy plus IORT. Spanish Group of IORT*. Front Radiat Ther Oncol. , 1997. **31**: p. 196-9.
93. Eble MJ, L.T., Herfarth C, Wannenmacher M., *IORT as adjuvant treatment in primary rectal carcinomas: multi-modality treatment*. Front Radiat Ther Oncol., 1997. **31**: p. 200-3.
94. Nakfoor, B.M.M.W., Christopher G. MD*; Shellito, Paul C. MD†; Kaufman, Donald S. MD‡; Daly, William J. BS*, *The Impact of 5-Fluorouracil and Intraoperative Electron Beam Radiation Therapy on the Outcome of Patients With Locally Advanced Primary Rectal and Rectosigmoid Cancer*. Ann Surg, 1998. **228**(2): p. 194-200.
95. Gunderson, L.L., et al., *Locally advanced primary colorectal cancer: Intraoperative electron and external beam irradiation ± 5-FU*. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 1997. **37**(3): p. 601-614.
96. Huber FT, S.R., Zimmermann F, Fink U, Molls M, Siewert JR., *Locally advanced rectal cancer: resection and intraoperative radiotherapy using the flab method combined with preoperative or postoperative radiochemotherapy*. Dis Colon Rectum, 1996. **39**(7): p. 774-9.
97. Mannaerts, G.H.H., et al., *Feasibility and first results of multimodality treatment, combining ebrt, extensive surgery, and ioert in locally advanced primary rectal cancer*. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 2000. **47**(2): p. 425-433.
98. Mannaerts GH, R.H., Martijn H, Hanssens PE, Wiggers T., *Comparison of intraoperative radiation therapy-containing multimodality treatment with historical treatment modalities for locally recurrent rectal cancer*. Dis Colon Rectum, 2001. **44**(12): p. 1749-58.
99. Rancati, T., et al., *Inclusion of clinical risk factors into NTCP modelling of late rectal toxicity after high dose radiotherapy for prostate cancer*. Radiotherapy and Oncology, 2011. **In Press**, **Corrected Proof**.
100. Calvo, F.A., et al., *Intraoperative presacral electron boost following preoperative chemoradiation in T3–4Nx rectal cancer: initial local effects and clinical outcome analysis*. Radiotherapy and oncology :

- journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 2002. **62**(2): p. 201-206.
101. Serrano J., e.a., *Neoadjuvant Chemoradiation with or without presacral IOERT boost in rectal cancer: local impact in long-term outcomes*. Rev Cancer, 2008. **22**: p. 46-7.
102. Rutten H, e.a., *Treatment of locally advanced rectal cancer by intraoperative electronbeam radiotherapy containing multimodality treatment, results of an european pooled analysis*. Rev Cancer, 2008. **22**: p. 45-6.
103. Mandard, A.-M., et al., *Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations*. Cancer, 1994. **73**(11): p. 2680-2686.
104. Ryan, R., et al., *Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer*. Histopathology, 2005. **47**(2): p. 141-146.
105. Rödel, C., et al., *Prognostic Significance of Tumor Regression After Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(34): p. 8688-8696.
106. Hartley, A., et al., *Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials*. Br J Radiol, 2005. **78**(934): p. 934-938.
107. Bujko, K., et al., *Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer*. Br J Surg, 2006. **93**: p. 1215 - 23.
108. Krishnan, S., et al., *Phase II study of capecitabine (Xeloda®) and concomitant boost radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2006. **66**(3): p. 762-771.
109. Collette, L., et al., *Patients With Curative Resection of cT3-4 Rectal Cancer After Preoperative Radiotherapy or Radiochemotherapy: Does Anybody Benefit From Adjuvant Fluorouracil-Based Chemotherapy? A Trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group*. Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(28): p. 4379-4386.
110. Zlobec, I., et al., *Combined analysis of VEGF and EGFR predicts complete tumour response in rectal cancer treated with preoperative radiotherapy*. Br J Cancer, 2008. **98**(2): p. 450-456.
111. den Dulk, M., et al., *Quality of surgery in T3-4 rectal cancer: Involvement of circumferential resection margin not influenced by preoperative treatment. Results from EORTC trial 22921*. European journal of cancer (Oxford, England : 1990), 2007. **43**(12): p. 1821-1828.
112. den Dulk, M., et al., *Risk Factors for Adverse Outcome in Patients With Rectal Cancer Treated With an Abdominoperineal Resection in the Total Mesorectal Excision Trial*. Annals of Surgery, 2007. **246**(1): p. 83-90 10.1097/01.sla.0000259432.29056.9d.

113. Kuo, L.-J., et al., *Is Final TNM Staging A Predictor for Survival in Locally Advanced Rectal Cancer after Preoperative Chemoradiation Therapy?* Annals of Surgical Oncology, 2007. **14**(10): p. 2766-2772.
114. Capirci, C., et al., *The Role of Dual-Time Combined 18-Fluorideoxyglucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography in the Staging and Restaging Workup of Locally Advanced Rectal Cancer, Treated With Preoperative Chemoradiation Therapy and Radical Surgery.* International journal of radiation oncology, biology, physics, 2009. **74**(5): p. 1461-1469.
115. Dhadda, A.S., et al., *Prognostic importance of Mandard tumour regression grade following pre-operative chemo/radiotherapy for locally advanced rectal cancer.* European Journal of Cancer. **In Press, Corrected Proof.**
116. Capirci, C., et al., *Prognostic Value of Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: Long-Term Analysis of 566 ypCR Patients.* International journal of radiation oncology, biology, physics, 2008. **72**(1): p. 99-107.
117. Maas, M., et al., *Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data.* The Lancet Oncology, 2010. **11**(9): p. 835-844.
118. Guillem, J.G., et al., *cT3N0 Rectal Cancer: Potential Overtreatment With Preoperative Chemoradiotherapy Is Warranted.* Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(3): p. 368-373.
119. Yoon, M.S., et al., *The metabolic response using 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography and the change in the carcinoembryonic antigen level for predicting response to pre-operative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer.* Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. **98**(1): p. 134-138.
120. Abdel-Nabi, H., et al., *Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings.* Radiology, 1998. **206**(3): p. 755-760.
121. Young, H., et al., *Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations.* European journal of cancer (Oxford, England : 1990), 1999. **35**(13): p. 1773-1782.
122. Chessin, D.B., et al., *The Emerging Role of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Management of Primary and Recurrent Rectal Cancer.* Journal of the American College of Surgeons, 2005. **201**(6): p. 948-956.

123. Calvo, F.A., *PET-CT scan in Oncology: an extraordinary health-care, teaching and investigator opportunity*. Rev Esp Med Nucl, 2007. **26**: p. 67-68.
124. Calvo, F.A., et al., *18F-FDG PET bio-metabolic monitoring of neoadjuvant therapy effects in rectal cancer: Focus on nodal disease characteristics*. Radiotherapy and Oncology, 2010. **97**(2): p. 212-216.
125. Kim, H.J. and W.D. Wong, *Role of endorectal ultrasound in the conservative management of rectal cancers*. Seminars in Surgical Oncology, 2000. **19**(4): p. 358-366.
126. Nahas, C., et al., *Positron Emission Tomography Detection of Distant Metastatic or Synchronous Disease in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer Receiving Preoperative Chemoradiation*. Annals of Surgical Oncology, 2008. **15**(3): p. 704-711.
127. Davey, K., et al., *The Impact of 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography on the Staging and Management of Primary Rectal Cancer*. Diseases of the Colon & Rectum, 2008. **51**(7): p. 997-1003.
128. Gearhart, S., et al., *Improved Staging With Pretreatment Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Low Rectal Cancer*. Annals of Surgical Oncology, 2006. **13**(3): p. 397-404.
129. M Mukai, S.S., S Yasuda, H Ishida, N Tokunaga, T Tajima, H Makuuchi, *Preoperative evaluation by whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary colorectal cancer*. oncology reports, 2000. **7**(1): p. 85-92.
130. Lordick, F., et al., *PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial*. The Lancet Oncology, 2007. **8**(9): p. 797-805.
131. A., S., *Metabolic response evaluation by PET during neoadjuvant treatment for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction*. Recent Results Cancer Res., 2010. **182**: p. 167-177.
132. Guillem, J.G., et al., *Sequential preoperative fluorodeoxyglucose-positron emission tomography assessment of response to preoperative chemoradiation: a means for determining longterm outcomes of rectal cancer*¹ 1 No competing interests declared. Journal of the American College of Surgeons, 2004. **199**(1): p. 1-7.
133. Hoffmann, K.-T., et al., *Restaging of Locally Advanced Carcinoma of the Rectum with MR Imaging after Preoperative Radio-Chemotherapy plus Regional Hyperthermia*. Strahlentherapie und Onkologie, 2002. **178**(7): p. 386-392.
134. Capirci, C., et al., *Sequential FDG-PET/CT reliably predicts response of locally advanced rectal cancer to neo-adjuvant chemoradiation therapy*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2007. **34**(10): p. 1583-1593.

135. Kalff, V., et al., *Radiation Changes Do Not Interfere With Postchemoradiation Restaging of Patients With Rectal Cancer by FDG PET/CT Before Curative Surgical Therapy*. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 2009. **74**(1): p. 60-66.
136. Denecke, T., et al., *Comparison of CT, MRI and FDG-PET in response prediction of patients with locally advanced rectal cancer after multimodal preoperative therapy: Is there a benefit in using functional imaging?* European Radiology, 2005. **15**(8): p. 1658-1666.
137. Amthauer, H., et al., *Response prediction by FDG-PET after neoadjuvant radiochemotherapy and combined regional hyperthermia of rectal cancer: correlation with endorectal ultrasound and histopathology*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2004. **31**(6): p. 811-819.
138. Janssen, M.H.M., et al., *Accurate Prediction of Pathological Rectal Tumor Response after Two Weeks of Preoperative Radiochemotherapy Using 18F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography-Computed Tomography Imaging*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2010. **77**(2): p. 392-399.
139. Cascini, G.L., et al., *18F-FDG PET Is an Early Predictor of Pathologic Tumor Response to Preoperative Radiochemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer*. Journal of Nuclear Medicine, 2006. **47**(8): p. 1241-1248.
140. Melton, G., et al., *Efficacy of Preoperative Combined 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography for Assessing Primary Rectal Cancer Response to Neoadjuvant Therapy*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2007. **11**(8): p. 961-969.
141. Nakagawa, *FDG-PET after radiotherapy is a good prognostic indicator of rectal cancer*. Ann Nucl Med. , 2002. **16**(6): p. 409-416.
142. Konski, A., et al., *Use of Molecular Imaging to Predict Clinical Outcome in Patients With Rectal Cancer After Preoperative Chemotherapy and Radiation*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2009. **74**(1): p. 55-59.
143. Mak, D., et al., *The use of PET in assessing tumor response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer*. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 2010. **97**(2): p. 205-211.
144. Delrio P, L.S., Avallone A, Ravo V, Guida C, Cremona F, Izzo F, Palaia R, Ruffolo F, Puppio B, Guidetti GM, Cascini GL, Casaretti R, Tatangelo F, Marone P, Rossi GB, Budillon A, Petrillo *Early evaluation using PET-FDG of the efficiency of neoadjuvant radiochemotherapy treatment in locally advanced neoplasia of the lower rectum*. Tumori, 2003. **89**(4 suppl): p. 50-53.

145. Hopkins, S., M. Fakih, and G.Y. Yang, *Positron emission tomography as predictor of rectal cancer response during or following neoadjuvant chemoradiation*. World J Gastrointest Oncol., 2010. **2**(5): p. 213-7.
146. Rosenberg, R., et al., *The predictive value of metabolic response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer measured by PET/CT*. International Journal of Colorectal Disease, 2009. **24**(2): p. 191-200.
147. van Stiphout, R.G.P.M., et al., *Development and external validation of a predictive model for pathological complete response of rectal cancer patients including sequential PET-CT imaging*. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 2011. **98**(1): p. 126-133.
148. Capirci, C., et al., *Long-Term Prognostic Value of 18F-FDG PET in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer Previously Treated with Neoadjuvant Radiochemotherapy*. Am. J. Roentgenol., 2006. **187**(2): p. W202-208.
149. Chan, A.K.P., et al., *Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2005. **61**(3): p. 665-677.
150. Kuremsky, J.G., J.E. Tepper, and H.L. McLeod, *Biomarkers for Response to Neoadjuvant Chemoradiation for Rectal Cancer*. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 2009. **74**(3): p. 673-688.
151. Zlobec, I., et al., *Role of APAF-1, E-cadherin and peritumoral lymphocytic infiltration in tumour budding in colorectal cancer*. J Pathol, 2007. **212**(3): p. 260 - 268.
152. Ghadimi, B.M., et al., *Effectiveness of Gene Expression Profiling for Response Prediction of Rectal Adenocarcinomas to Preoperative Chemoradiotherapy*. Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(9): p. 1826-1838.
153. Kim, I.-J.P.D., et al., *Microarray Gene Expression Profiling for Predicting Complete Response to Preoperative Chemoradiotherapy in Patients with Advanced Rectal Cancer. [Miscellaneous]*. Diseases of the Colon & Rectum, 2007. **50**(9): p. 1342-1353.
154. Conradi, L.-C., et al., *Thymidylate Synthase as a Prognostic Biomarker for Locally Advanced Rectal Cancer after multimodal Treatment*. Annals of Surgical Oncology, 2011: p. 1-11.
155. Giralt, J., et al., *The expression of epidermal growth factor receptor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy: a multicenter, retrospective analysis*. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 2005. **74**(2): p. 101-108.

156. Giralt, J., et al., *Pre-operative chemoradiotherapy with UFT and Leucovorin in patients with advanced rectal cancer: A phase II study*. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 2008. **89**(3): p. 263-269.
157. Kim, J.-S., et al., *Epidermal growth factor receptor as a predictor of tumor downstaging in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2006. **66**(1): p. 195-200.
158. Lopez-Crapez, E., et al., *p53 status and response to radiotherapy in rectal cancer: a prospective multilevel analysis*. Br J Cancer, 2005. **92**(12): p. 2114-2121.
159. Lin, L.-C., et al., *p53 and p27 as predictors of clinical outcome for rectal-cancer patients receiving neoadjuvant therapy*. Surgical oncology, 2006. **15**(4): p. 211-216.
160. Smith, F.M., et al., *Pathological and molecular predictors of the response of rectal cancer to neoadjuvant radiochemotherapy*. European Journal of Surgical Oncology, 2006. **32**(1): p. 55-64.
161. Bertolini, F., et al., *Prognostic and Predictive Value of Baseline and Posttreatment Molecular Marker Expression in Locally Advanced Rectal Cancer Treated With Neoadjuvant Chemoradiotherapy*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2007. **68**(5): p. 1455-1461.
162. Hubbard, J. and A. Grothey, *Antiangiogenesis agents in colorectal cancer*. Current Opinion in Oncology, 2010. **22**(4): p. 374-380 10.1097/CCO.0b013e328339524e.
163. Duda, D.G., et al., *Plasma Soluble VEGFR-1 Is a Potential Dual Biomarker of Response and Toxicity for Bevacizumab with Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer*. The Oncologist, 2010. **15**(6): p. 577-583.
164. Kondo, Y., et al., *Enhancement of angiogenesis, tumor growth, and metastasis by transfection of vascular endothelial growth factor into LoVo human colon cancer cell line*. Clin Cancer Res, 2000. **6**(2): p. 622 - 630.
165. Hanrahan, V., et al., *The angiogenic switch for vascular endothelial growth factor (VEGF)-A, VEGF-B, VEGF-C, and VEGF-D in the adenoma-carcinoma sequence during colorectal cancer progression*. J Pathol, 2003. **200**(2): p. 183 - 194.
166. Willett, C.G., et al., *Combined Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy and Radiotherapy for Rectal Cancer: Theory and Clinical Practice*. Seminars in oncology, 2006. **33**: p. S35-S40.
167. Willett, C.G., et al., *A Safety and Survival Analysis of Neoadjuvant Bevacizumab with Standard Chemoradiation in a Phase I/II Study Compared with Standard Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer*. The Oncologist, 2011. **15**(8): p. 845-851.

168. Crane, C.H., et al., *Phase II Trial of Neoadjuvant Bevacizumab, Capecitabine, and Radiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2010. **76**(3): p. 824-830.
169. Wadlow, R.C. and D.P. Ryan, *The role of targeted agents in preoperative chemoradiation for rectal cancer*. Cancer, 2010. **116**(15): p. 3537-3548.
170. Zlobec, I., et al., *A simple and reproducible scoring system for EGFR in colorectal cancer: application to prognosis and prediction of response to preoperative brachytherapy*. Br J Cancer, 2007. **96**(5): p. 793-800.
171. Takahashi Y, E.L., Mai M., *The angiogenic switch of human colon cancer occurs simultaneous to initiation of invasion*. Oncol Rep, 2003. **10**(1): p. 9-13.
172. Des Guetz G, U.B., Nicolas P, Cucherat M, Morere JF, Benamouzig R, Breau JL, Perret GY., *Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature*. Br J Cancer, 2006. **94**(12): p. 1823-32.
173. Ogata Y, M.K., Mizobe T, Ishibashi N, Mori S, Akagi Y, Ikeda S, Ozasa H, Murakami H, Shirouzu K., *The expression of vascular endothelial growth factor determines the efficacy of post-operative adjuvant chemotherapy using oral fluoropyrimidines in stage II or III colorectal cancer*. Oncol Rep., 2006. **15**(5): p. 1111-6.
174. Cascinu, S., et al., *An analysis of p53, BAX and vascular endothelial growth factor expression in node-positive rectal cancer. Relationships with tumour recurrence and event-free survival of patients treated with adjuvant chemoradiation*. Br J Cancer, 2002. **86**(5): p. 744-749.
175. Zlobec, I., R. Steele, and C.C. Compton, *VEGF as a predictive marker of rectal tumor response to preoperative radiotherapy*. Cancer, 2005. **104**(11): p. 2517-2521.
176. Zlobec, I., et al., *A Predictive Model of Rectal Tumor Response to Preoperative Radiotherapy Using Classification and Regression Tree Methods*. Clinical Cancer Research, 2005. **11**(15): p. 5440-5443.
177. Moyer, J.D., et al., *Induction of Apoptosis and Cell Cycle Arrest by CP-358,774, an Inhibitor of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase*. Cancer Research, 1997. **57**(21): p. 4838-4848.
178. Grandis, J.R. and D.J. Tweardy, *Elevated Levels of Transforming Growth Factor Alpha and Epidermal Growth Factor Receptor Messenger RNA Are Early Markers of Carcinogenesis in Head and Neck Cancer*. Cancer Research, 1993. **53**(15): p. 3579-3584.
179. Salomon, D.S., et al., *Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies*. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 1995. **19**(3): p. 183-232.

180. Liang, K., et al., *The epidermal growth factor receptor mediates radioresistance*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2003. **57**(1): p. 246-254.
181. Akimoto, T., et al., *Inverse Relationship between Epidermal Growth Factor Receptor Expression and Radiocurability of Murine Carcinomas*. Clinical Cancer Research, 1999. **5**(10): p. 2884-2890.
182. Ang, K.K., et al., *Impact of Epidermal Growth Factor Receptor Expression on Survival and Pattern of Relapse in Patients with Advanced Head and Neck Carcinoma*. Cancer Research, 2002. **62**(24): p. 7350-7356.
183. Sainsbury JR, N.S., Angus B, Farndon JR, Malcolm AJ, Harris AL., *Epidermal growth factor receptor status of histological sub-types of breast cancer*. Br J Cancer, 1988. **58**(4): p. 458-60.
184. Sainsbury JR, F.J., Needham GK, Malcolm AJ, Harris AL, *Epidermal-growth-factor receptor status as predictor of early recurrence of and death from breast cancer*. Lancet, 1987. **20**(1(8547)): p. 1398-402.
185. Smith, J.S., et al., *PTEN Mutation, EGFR Amplification, and Outcome in Patients With Anaplastic Astrocytoma and Glioblastoma Multiforme*. Journal of the National Cancer Institute, 2001. **93**(16): p. 1246-1256.
186. Di Lorenzo, G., et al., *Expression of Epidermal Growth Factor Receptor Correlates with Disease Relapse and Progression to Androgen-independence in Human Prostate Cancer*. Clinical Cancer Research, 2002. **8**(11): p. 3438-3444.
187. Kersemaekers, A.-M.F., et al., *Oncogene Alterations in Carcinomas of the Uterine Cervix: Overexpression of the Epidermal Growth Factor Receptor Is Associated with Poor Prognosis*. Clinical Cancer Research, 1999. **5**(3): p. 577-586.
188. Goldstein, N.S. and M. Armin, *Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV colon adenocarcinoma*. Cancer, 2001. **92**(5): p. 1331-1346.
189. Mayer, A., et al., *The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and mdx gene expression in colorectal cancer*. Cancer, 1993. **71**(8): p. 2454-2460.
190. Khorana, A.A., et al., *Vascular endothelial growth factor, CD68, and epidermal growth factor receptor expression and survival in patients with Stage II and Stage III colon carcinoma*. Cancer, 2003. **97**(4): p. 960-968.
191. Steele, R.J.C., et al., *Epidermal growth factor receptor expression in colorectal cancer*. British Journal of Surgery, 1990. **77**(12): p. 1352-1354.
192. Giralt, J., et al., *Epidermal growth factor receptor is a predictor of tumor response in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative radiotherapy*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2002. **54**(5): p. 1460-1465.

193. Hecht, J.R., et al., *A Randomized Phase IIIB Trial of Chemotherapy, Bevacizumab, and Panitumumab Compared With Chemotherapy and Bevacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(5): p. 672-680.
194. Tol, J., et al., *Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer*. New England Journal of Medicine, 2009. **360**(6): p. 563-572.
195. Hickey K, G.D., Reid IM, O'Briain S, Walsh TN, Hennessy TP., *Expression of epidermal growth factor receptor and proliferating cell nuclear antigen predicts response of esophageal squamous cell carcinoma to chemoradiotherapy*. cancer 1994. **74**(6): p. 1693-8.
196. Magné N, P.X., Bensadoun RJ, Guardiola E, Poissonnet G, Dassonville O, Francoual M, Formento JL, Demard F, Schneider M, Milano G., *The relationship of epidermal growth factor receptor levels to the prognosis of unresectable pharyngeal cancer patients treated by chemo-radiotherapy*. Eur J Cancer, 2001. **37**(17): p. 2169-77.
197. Spindler, K.-L.G.M.D., et al., *Germline Polymorphisms may Act as Predictors of Response to Preoperative Chemoradiation in Locally Advanced T3 Rectal Tumors*. [Miscellaneous]. Diseases of the Colon & Rectum, 2007. **50**(9): p. 1363-69.
198. Dworak O, K.L., Hoffmann A, *Pathological features of rectal cancer after preoperativeradiochemotherapy*. Int J Colorectal Dis 1997. **12**: p. 19-23.
199. Bengala, C., et al., *Epidermal growth factor receptor gene copy number, K-ras mutation and pathological response to preoperative cetuximab, 5-FU and radiation therapy in locally advanced rectal cancer*. Annals of Oncology, 2009. **20**(3): p. 469-474.
200. Spindler, K.-L.G., et al., *Prediction of response to chemoradiation in rectal cancer by a gene polymorphism in the epidermal growth factor receptor promoter region*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2006. **66**(2): p. 500-504.
201. Bosset, J.-F.o., et al., *Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(11): p. 1114-1123.
202. Gerard, J.-P., et al., *Preoperative Radiotherapy With or Without Concurrent Fluorouracil and Leucovorin in T3-4 Rectal Cancers: Results of FFCD 9203*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(28): p. 4620-4625.
203. Roh, M.S., et al., *Preoperative Multimodality Therapy Improves Disease-Free Survival in Patients With Carcinoma of the Rectum: NSABP R-03*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(31): p. 5124-5130.
204. Janjan NA, C.C., Feig BW, Cleary K, Dubrow R, Curley S, Vauthey JN, Lynch P, Ellis LM, Wolff R, Lenzi R, Abbruzzese J, Pazdur R, Hoff PM, Allen P, Brown T, Skibber J., *Improved overall survival*

- among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer.* Am J Clin Oncol, 2001. **24**(2): p. 107-12.
205. Maas, M., et al., *Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data.* The Lancet Oncology, 2010. **11**(9): p. 835-844.
 206. Valentini, V.S., Hans-Joachim; Van de velde, Cornelis *Multidisciplinary Management of Rectal Cancer*, ed. Springer. Vol. 1. 2012. 368.
 207. Sauer, R., et al., *Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years.* Journal of Clinical Oncology, 2012. **30**(16): p. 1926-1933.
 208. Rödel, C., et al., *Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial.* The Lancet Oncology, 2012. **13**(7): p. 679-687.
 209. Gérard, J.-P., et al., *Clinical Outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 Randomized Trial in Rectal Cancer.* Journal of Clinical Oncology, 2012. **30**(36): p. 4558-4565.
 210. Calvo, F., et al., *¹⁸F-FDG PET/CT-based treatment response evaluation in locally advanced rectal cancer: a prospective validation of long-term outcomes.* European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2013. **40**(5): p. 657-667.
 211. Herbertson, R.A., et al., *Established, emerging and future roles of PET/CT in the management of colorectal cancer.* Clinical Radiology, 2009. **64**(3): p. 225-237.
 212. Tagliabue, L., *The emerging role of FDG PET/CT in rectal cancer management: is it time to use the technique for early prognostication?* European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2013. **40**(5): p. 652-656.
 213. Paulino A., T., *PET-CT in Radiotherapy Treatment Planning* 2008: SAUNDERS ELSEVIER. 253.
 214. Krengli M, C.B., Turri L, Bagnasacco P, Berretta L, Ferrara T, Galliano M, Gribaudo S, Melano A, Munoz F, Sciacero P, Tseroni V, Bassi MC, Brambilla M, Inglese E., *Target volume delineation for preoperative radiotherapy of rectal cancer: inter-observer variability and potential impact of FDG-PET/CT imaging.* Technol Cancer Res Treat, 2010. **9**(4): p. 393-8.
 215. Brændengen, M., et al., *Delineation of Gross Tumor Volume (GTV) for Radiation Treatment Planning of Locally Advanced Rectal Cancer Using Information From MRI or FDG-PET/CT: A Prospective Study.* International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2011. **81**(4): p. e439-e445.

216. Grégoire V, H.K., Geets X, Roels S, Lonneux M., *PET-based treatment planning in radiotherapy: a new standard?* J Nucl Med, 2007. **48**(suppl 1): p. 68S-77S.
217. Willett, C.G., et al., *Efficacy, Safety, and Biomarkers of Neoadjuvant Bevacizumab, Radiation Therapy, and Fluorouracil in Rectal Cancer: A Multidisciplinary Phase II Study.* Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(18): p. 3020-3026.
218. Inoue Y, O.E., Watanabe H, Hiro J, Toiyama Y, Kobayashi M, Miki C, Kusunoki M., *Does preoperative chemo-radiotherapy enhance the expression of vascular endothelial growth factor in patients with rectal cancer?* Oncol Rep, 2007. **18**(2): p. 369-75.
219. Meadows, K.L. and H.I. Hurwitz, *Anti-VEGF Therapies in the Clinic.* Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2012. **2**(10).
220. Cunningham, D., et al., *Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer.* New England Journal of Medicine, 2004. **351**(4): p. 337-345.
221. Hecht, J.R., et al., *Lack of Correlation between Epidermal Growth Factor Receptor Status and Response to Panitumumab Monotherapy in Metastatic Colorectal Cancer.* Clinical Cancer Research, 2010. **16**(7): p. 2205-2213.
222. Sauer, R., et al., *Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer.* New England Journal of Medicine, 2004. **351**(17): p. 1731-1740.
223. Bujko, K., et al., *Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer.* British Journal of Surgery, 2006. **93**(10): p. 1215-1223.
224. Eubank, T.D., et al., *Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor Inhibits Breast Cancer Growth and Metastasis by Invoking an Anti-Angiogenic Program in Tumor-Educated Macrophages.* Cancer Res, 2009. **69**(5): p. 2133 - 2140.
225. Fernández-Martos, C., et al., *Preoperative Uracil, Tegafur, and Concomitant Radiotherapy in Operable Rectal Cancer: A Phase II Multicenter Study With 3 Years' Follow-Up.* Journal of Clinical Oncology, 2004. **22**(15): p. 3016-3022.
226. Wang, L.-W., et al., *Pre-operative chemoradiotherapy with oral tegafur-uracil and leucovorin for rectal cancer.* Journal of Surgical Oncology, 2005. **89**(4): p. 256-263.
227. Dunst, J., et al., *Neoadjuvant Capecitabine Combined with Standard Radiotherapy in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer.* Strahlentherapie und Onkologie, 2008. **184**(9): p. 450-456.
228. Sebag-Montefiore D, G.-J.R., Falk S, Meadows HM, Maughan T., *A phase I/II study of oxaliplatin when added to 5-fluorouracil and leucovorin and pelvic radiation in locally advanced rectal cancer: a*

- Colorectal Clinical Oncology Group (CCOG) study*. Br J Cancer, 2005. **93**(9): p. 993-8.
229. NCCN. *Guidelines Treatment Tumor By Site*. 2012; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp - site.
 230. Kim, S.Y., et al., *KRAS Mutation Status and Clinical Outcome of Preoperative Chemoradiation With Cetuximab in Locally Advanced Rectal Cancer: A Pooled Analysis of 2 Phase II Trials*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2013. **85**(1): p. 201-207.
 231. Dewdney, A., et al., *Multicenter Randomized Phase II Clinical Trial Comparing Neoadjuvant Oxaliplatin, Capecitabine, and Preoperative Radiotherapy With or Without Cetuximab Followed by Total Mesorectal Excision in Patients With High-Risk Rectal Cancer (EXPERT-C)*. Journal of Clinical Oncology, 2012. **30**(14): p. 1620-1627.
 232. Takahashi, Y., et al., *Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer*. Cancer Res, 1995. **55**(18): p. 3964 - 3968.
 233. Debucquoy, A., et al., *Molecular Response to Cetuximab and Efficacy of Preoperative Cetuximab-Based Chemoradiation in Rectal Cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(17): p. 2751-2757.